

# Avaliação dos aspectos neuropsicolinguísticos de um caso de holoprosencefalia com mutação do gene SHH

## *Evaluation of the neuropsycholinguistic aspects of a case of holoprosencephaly with mutation of the SHH gene*

Sandra Regina Barbosa de Souza<sup>1</sup>, Luciana Paula Maximino De-Vitto<sup>2</sup>, Dagma Venturini Marques Abramides<sup>3</sup>, Giselda Santiago<sup>4</sup>, Antônio Richieiri-Costa<sup>5</sup>

### RESUMO

A holoprosencefalia (HPE) é a mais freqüente das malformações craniofaciais descritas na literatura. Diversos genes já foram identificados como causadores desse tipo de anomalia, entre eles, o *Sonic Hedgehog* (SHH), ZIC2, SIX3 e TGIF. O objetivo deste estudo foi avaliar as habilidades neuropsicolinguísticas de um indivíduo com HPE e mutação no gene SHH, apresentando características fenotípicas do tipo *Like*. Os resultados evidenciaram que, apesar de se tratar de um grau leve de HPE (fenótipo *Like*), o paciente apresentou perdas significativas nas habilidades lingüísticas, com aspecto cognitivo dentro da normalidade. O exame de ressonância magnética do encéfalo revelou hipoplasia da comissura anterior e presença de cisto temporal à esquerda, achados aparentemente não relacionados à sintomatologia clínica.

**DESCRIPTORIOS:** Holoprosencefalia/genética; Cognição; Linguagem; Psicolinguística; Mutação/genética

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a Fonoaudiologia e a Genética têm atuado de forma complementar. Esta parceria integrada tem contribuído para a melhoria de procedimentos que visam o diagnóstico, o prognóstico e a intervenção de indivíduos com síndromes genéticas e distúrbios da comunicação, o mais precoce possível.

É papel do fonoaudiólogo, como membro da equipe multidisciplinar, caracterizar as manifestações fonoaudiológicas que envolvem a linguagem oral e escrita, a fala, a

audição e a deglutição, dentro do espectro clínico das afecções genéticas.

Esta interface tem tido como vertente, também, o enfoque nos possíveis genes relacionados a embriogênese do Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>(1)</sup> e, conseqüentemente, é importante no processo de desenvolvimento cognitivo e lingüístico dos seres humanos.

No entanto, poucos estudos têm sido dedicados a genes estruturais ou morfogenéticos relacionados ao desenvolvimento do SNC, bem como sua relação com as funções específicas do cérebro. Recentemente, funções cognitivas anormais, alterações do processamento das informações visuais e auditivas e de linguagem, têm sido relatadas em indivíduos com mutações dos genes PAX6 (*paired box gene 6*), FOXP2 (*forkhead box P2*), SHH (*Sonic Hedgehog*), entre outros.

Pesquisas recentes do genoma humano identificaram, no mínimo, quatro regiões cromossômicas que possivelmente possuem genes influenciadores, e que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento neurológico de áreas importantes para linguagem e fala. Os cromossomos referidos são 2, 13, 16 e 19<sup>(2)</sup>.

O gene PAX6, além de ser importante para o desenvolvimento dos olhos, é essencial para o desenvolvimento do SNC e glândulas endócrinas, e regula grande número de processos celulares, incluindo proliferação, migração, adesão e sinalização<sup>(3)</sup>.

Vários estudos apontaram o FOXP2 como sendo o primeiro gene relacionado aos distúrbios de fala e de linguagem<sup>(4)</sup>.

(1) Mestranda pela Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – USP – Bauru (SP), Brasil.

(2) Professora Doutora do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – USP – Bauru (SP), Brasil.

(3) Professora Doutora do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – USP – Bauru (SP), Brasil.

(4) Fonoaudióloga clínica; Mestre em Distúrbios da Comunicação Humana pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – USP – Bauru (SP), Brasil.

(5) Livre Docente e Chefe do Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – HRAC-USP – Bauru (SP), Brasil.

Estudo realizado no setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – HRAC-USP – Bauru (SP), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Sandra Regina Barbosa de Souza. R. Capitão Gomes Duarte, 20-40/210, Nova Cidade Universitária, Bauru – SP, CEP 17012-226. E-mail: sandrarbs930@hotmail.com

**Recebido em:** 12/3/2007; **Aceito em:** 18/5/2007

Os genes *FOXP2* e *PAX6* citados não podem ser considerados como “os genes da linguagem” ou “os genes da fala”. Eles são apenas elementos de um complexo caminho envolvido em múltiplos genes<sup>(3-4)</sup>.

Estudos neste âmbito referenciam a importância do diagnóstico de malformações fetais, principalmente àquelas que afetam o SNC. O diagnóstico precoce atua de forma importante no que se refere ao aconselhamento genético e ao prognóstico, bem como nos efeitos emocionais que podem ser minimizados no contexto familiar durante o acompanhamento e tratamento da criança com síndromes genéticas e distúrbios da comunicação<sup>(5)</sup>.

Entre estas condições genéticas, que cursam com alteração no SNC, podemos evidenciar a holoprosencefalia (HPE).

A HPE é um defeito desenvolvimental que afeta o prosencéfalo em formação e a face, podendo acarretar diferentes tipos de anomalias cerebrais e características fenotípicas<sup>(6)</sup>.

A HPE pode ser classificada em três tipos: forma lobar, semilobar e alobar. As expressões clínicas podem ser variadas nas três formas, desde alterações mais severas com evidente ciclopia, caracterizada por estruturas oculares rudimentares, com ausência de nervos ópticos, no centro da fronte, até formas mais leves em que os portadores usualmente possuem cognição normal e imagem cerebral normal, mas com sinais fenotípicos característicos da *HPE-Like* (forma mais leve). Há ainda alguns portadores que não apresentam nenhuma anormalidade fenotípica<sup>(7-8)</sup>.

A variabilidade na expressão clínica da HPE tem sido atribuída a penetrância gênica do *Sonic Hedgehog* (*SHH*)<sup>(9)</sup>. Entretanto, outros mecanismos de caráter molecular, relacionados a esse gene, também podem estar envolvidos na formação do SNC e, em consequência, na linguagem<sup>(10)</sup>.

O papel do gene *SHH*, de sinalizador da rede de ativação do desenvolvimento encefálico, é notável. No entanto, poucos relatos na literatura têm evidenciado as funções mentais superiores do SNC<sup>(11)</sup>. A considerável expressão do *SHH* durante o desenvolvimento do SNC e, conseqüentemente da HPE<sup>(12)</sup>, nos leva a considerar que o paciente em questão é um modelo para o estudo de alguns aspectos, envolvendo as funções mentais superiores, principalmente a cognitiva e a lingüística.

Cabe ressaltar que a literatura especializada não contempla estudos da holoprosencefalia com gene *SHH* e alterações de linguagem e cognição.

O propósito principal do estudo foi investigar o desempenho das habilidades lingüísticas e neuropsicológicas em um paciente portador de holoprosencefalia com mutação do gene *SHH*, que apresenta o chamado fenótipo *HPE-Like*.

## APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Uma criança do sexo masculino, com oito anos de idade, foi encaminhada para o Setor de Genética Clínica do Hospital de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru – SP, para avaliação interdisciplinar, com exame molecular mostrando a presença da mutação do gene *SHH* e queixas de linguagem.

O familiar responsável pelo paciente permitiu a realização deste estudo, assim como a divulgação dos resultados, o que teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru – SP, processo número 037/2005-UEP-CEP.

O paciente apresentou sinais faciais que o caracterizaram como portador do fenótipo *HPE-Like*, que consistiam em: hipoplasia de face, ponte/base nasal achatada, ausência de septo nasal, hipotelorismo, ausência de pré-maxila, microcefalia, perfil plano, fissura de lábio e palato (transforame unilateral) e má oclusão.

A avaliação cognitiva foi realizada por meio da Escala de Inteligência para Crianças (*WISC-III*)<sup>(13)</sup>. Os resultados foram divididos entre Quociente de Inteligência Verbal (*QIV*), Quociente Intelectual de Performance (*QIP*) e Quociente Intelectual Total (*QIT*). Foram usados como referência os valores referidos como normais de 70 ou acima, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (*OMS*, 1993).

Os testes audiológicos realizados foram: Audiometria Tonal Liminar, Imitanciométrica, Emissões Otoacústicas e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (*PEATE*).

A avaliação de linguagem constou de testes selecionados, que respeitaram a idade do paciente e os critérios específicos a serem avaliados em cada um deles. Os testes utilizados foram: Teste de Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (*ITPA*), *Token Test Receptive Language* e Teste de Desempenho Escolar (*TDE*).

As habilidades comunicativas e da linguagem oral (aspectos fonológicos, semânticos, pragmáticos e sintáticos) foram priorizadas durante a avaliação clínica. Todo comportamento comunicativo durante as atividades foi analisado por meio de testes simples de compreensão e capacidade em manter, iniciar e estabelecer conversação. Os aspectos lingüísticos orais foram avaliados a partir de atividades abertas e dirigidas, contemplando todos os níveis lingüísticos: fonológico, semântico, pragmático e sintático. A compreensão verbal também envolveu todos os níveis da linguagem, considerando emissão e recepção. O aspecto fonológico foi analisado segundo o princípio de uso e identificação de regras sintáticas e lexicais.

O Teste de Illinois de Habilidades Psicolinguísticas (*ITPA*) foi utilizado para avaliar os processos comunicativos relacionados às habilidades psicolinguísticas. É dividido em 12 subtestes: recepção visual e auditiva, memória seqüencial visual e auditiva, associação visual e gramatical; expressão verbal e manual e combinação de sons. Pela interpretação dos resultados obtidos no *ITPA*, foi possível quantificar e comparar o desempenho e a capacidade do paciente em relação a estes processos.

O *Token Test Receptive Language*: utilizado para mensurar a capacidade de compreensão no nível receptivo do paciente, apresentando 20 símbolos, diferentes em forma (quadrado ou círculo), tamanho (grande ou pequeno) e cor (azul, branco, amarelo, verde e vermelho).

O Teste do Desempenho Escolar (*TDE*) foi utilizado para avaliar as habilidades escolares do paciente, mais especificamente a escrita, a leitura e a aritmética. Os resultados foram registrados e avaliados mediante protocolos específicos

do teste. As etapas do teste incluíram ditado, operações matemáticas e resolução de situações complexas apresentadas pela terapeuta, verbalmente ou em forma de texto.

Na avaliação por neuroimagem, o paciente foi submetido ao exame de Ressonância Magnética de Encéfalo com cortes sequenciais: axial (T1, T2 e *Flair*), sagital (T1) e coronal (T2).

Nos resultados, no que se refere à avaliação cognitiva, a Tabela 1 mostra os valores obtidos para o teste de QI no paciente deste estudo. Os resultados evidenciaram valores de QI dentro dos padrões da normalidade. O paciente apresentou déficit na memória de trabalho no subteste de dígitos.

**Tabela 1.** Achados da avaliação psicológica - ponto de mutação gênica

Mutação	QIV	QIP	QIT
C363Y	98	82	89

Todos os testes audiológicos realizados revelaram resultados dentro dos padrões de normalidade.

Com os achados da avaliação fonoaudiológica clínica, pode-se evidenciar deficiências em todos os níveis da linguagem: sintático, semântico, pragmático e fonológico, além de deficiência na aprendizagem envolvendo linguagem oral e escrita, e processos perceptuais (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos nos 12 subtestes do ITPA pela análise dos escores escalares (EE) e idade psicolinguística (IPL). O valor normal de escore para comparação do sujeito avaliado no presente estudo foi de 36, com uma variação de dois pontos percentuais, como denota o Manual do Examinador<sup>(14)</sup>. Para a análise do perfil das habilidades testadas, representadas na Tabela 3, utilizamos a diferença entre o escore escalar de cada subteste obtido e esperado, para determinar se o sujeito tinha alteração ou defasagem nas habilidades testadas.

Os resultados obtidos no ITPA evidenciaram déficit nos subtestes de recepção auditiva, visual e associação auditiva,

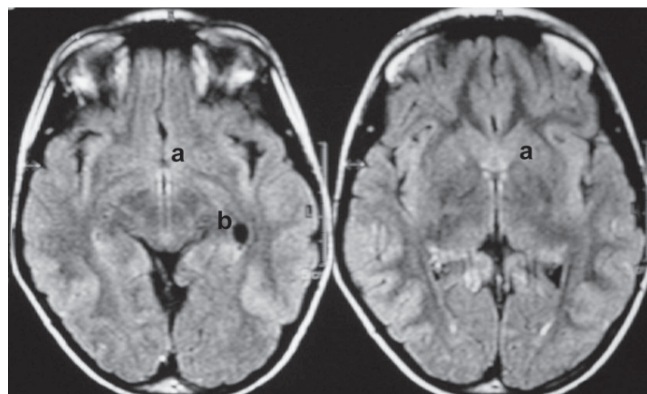
clausura gramatical e visual, expressão verbal e manual e memória sequencial visual e auditiva.

Em relação ao teste *Token*, os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados no ITPA, com exceção da recepção visual, que estava normal.

No Teste de Desempenho Escolar (TDE), o sujeito avaliado obteve alterações em todas as habilidades testadas, apresentando escores inferiores ao esperado para seu nível de escolaridade.

Na avaliação fonoaudiológica, em suma, foram observadas alterações nas habilidades sintáticas, fonológicas, semânticas e pragmáticas da linguagem oral. No que se refere à linguagem escrita, o indivíduo apresentou desempenho aquém do esperado para seu nível de escolaridade. Quanto aos processos subjacentes, mostrou dificuldades no processamento das informações auditivas e visuais, sendo que obteve melhor desempenho quando envolvia as habilidades visuais. Os achados das alterações fonoaudiológicas foram compatíveis com o quadro de Distúrbio de Aprendizagem, com manifestações referentes à linguagem oral e escrita.

O resultado da Ressonância Magnética do Encéfalo do sujeito mostrou hipoplasia da comissura anterior e cisto temporal à esquerda.



**Figura 1.** Ressonância Magnética do caso clínico. (a-b) hipoplasia da comissura anterior e cisto temporal à esquerda.

**Tabela 2.** Caracterização do perfil lingüístico do paciente em estudo

Idade	Linguagem oral				Linguagem escrita			Raciocínio	
	Sintático	Semântico	Fonológico	Pragmático	Leitura	Escrita	Disgrafia	Lógico	Matemático
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Legenda:** - normal; + alterado

**Tabela 3.** Escore Escalar (EE) e idade psicolinguística (IPL) obtida pelo paciente no teste ITPA

ITPA	Nível representacional						Nível automático					
	Recepção		Associação		Expressão		Closura		Memória sequencial		Complementares	
	Auditiva	Visual	Auditiva	Visual	Verbal	Manual	Gramatical	Visual	Auditiva	Visual	Closura auditiva	Combinação de sons
EE	31	38	30	35	24	32	26	34	29	19	34	28
IPL	6	8	6	7	2	6	4	7	4	6	7	3

## DISCUSSÃO

A despeito dos sinais clínicos evidentes apresentados pelo paciente em estudo, o fenótipo cursa com *HPE-Like*<sup>(7-8)</sup>.

O principal achado do nosso estudo, apesar de se tratar do relato de um caso, é que o paciente portador da mutação do gene *SHH* com fenótipo *HPE-Like* apresenta prejuízos lingüísticos significativos, contudo sem alteração da cognição.

A hipótese do diagnóstico fonoaudiológico do caso, Distúrbio de Aprendizagem, é um fator preponderante que reflete dificuldades no processamento das informações nos diferentes canais de aprendizagem. É um sinal clínico que se manifesta, neste caso específico, por dificuldades significativas na aquisição e uso da linguagem oral e escrita. Este distúrbio de aprendizagem é intrínseco ao indivíduo, supondo-se que ocorra devido à alteração do sistema nervoso central, numa perspectiva fisiológica, do ponto de vista neurofuncional, uma vez que o acometimento estrutural foi de grau leve.

Os achados em seu exame por neuroimagem revelaram, portanto, acometimento de grau leve, o que nos leva a crer que outros pacientes com holoprosencefalia devam ser submetidos a esse tipo de exame e, se possível, o MRI funcional.

A correlação entre os diferentes achados evidenciou, portanto, prejuízo das habilidades lingüísticas e dos processos perceptuais, o que provavelmente está interferindo negativa-

mente no desempenho acadêmico da criança avaliada, uma vez que sua cognição é normal.

Vários estudos evidenciam que muitas áreas do genoma estão implicadas nas patologias da linguagem, e a identificação de novos genes será de grande importância para a compreensão dessas anomalias no desenvolvimento da criança e, de modo geral, para a compreensão da função e da origem da linguagem no homem<sup>(1,11)</sup>. No presente estudo, o *SHH* está envolvido na etiopatogênese e, como relatado em diferentes trabalhos, está relacionado com a formação do encéfalo, o que pode justificar avaliações desta natureza com foco nos distúrbios de linguagem de origem genética<sup>(10)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os diferentes achados no presente estudo, como as alterações das habilidades neuropsicolingüísticas, denotaram que podem refletir uma correlação positiva entre as anormalidades estruturais e os achados clínicos, porém seria necessário aumentar a amostra para confirmar essa correlação.

Sabendo das implicações das alterações de ordem genética e mediante a importância de sua identificação em indivíduos com holoprosencefalia, para fins de prognóstico e aconselhamento familiar, vimos à necessidade da divulgação deste caso no âmbito científico, por meio de estudo do caso.

## ABSTRACT

The holoprosencephaly (HPE) is the most frequent of the craniofacial malformations described in literature. Several genes have already been identified as responsible for this kind of anomaly, among them, the Sonic Hedgehog (SHH), ZIC2, SIX3 and TGIF. The aim of this study was to evaluate the neuropsycholinguistic abilities of an individual with the HPE and mutation of the SHH gene, presenting phenotypic characteristics of the Like type. The results evidenced that, in spite of the lightness of the degree of HPE (Like phenotype), the patient showed significant loss of the linguistic abilities, although the cognitive aspects were adequate. The magnetic resonance of the encephalon revealed hypoplasia of the anterior commissure and presence of a temporal cyst on the left side, findings apparently not related to the clinic symptomatology.

**Keywords:** Holoprosencephaly/genetics; Cognition; Speech; Psycholinguistics; Mutation/genetics

## REFERÊNCIAS

- Palma V, Lim DA, Dahmane N, Sanchez P, Brionne TC, Herzberg CD, et al. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain. *Development*. 2005;132(2):335-44.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(2):131-8.
- Ellison-Wright Z, Heyman I, Frampton I, Rubia K, Chitnis X, Ellison-Wright I, et al. Heterozygous PAX6 mutation, adult brain structure and fronto-striato-thalamic function in a human family. *Eur J Neurosci*. 2004;19(6):1505-12.
- Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol*. 2005;40(11):671-82.
- Joo GJ, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Szigeti Z, Ban Z, Papp Z. Prenatal diagnosis, phenotypic and obstetric characteristics of holoprosencephaly. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20(3):161-6.
- Lazaro L, Dubourg C, Pasquier L, Le Duff F, Blayau M, Durou MR, et al. Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum. *Am J Med Genet A*. 2004;129(1):21-4.
- Roessler E, Du YZ, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillissen-Kaisbach G, et al. Loss-of-function mutations in the human *GLI2* gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13424-9.
- Dubourg C, Lazaro L, Pasquier L, Bendavid C, Blayau M, Le Duff F, et al. Molecular screening of *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, and *TGIF* genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: Mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2004;24(1):43-51.
- Cordero D, Marcucio R, Hu D, Gaffield W, Tapadia M, Helms JA. Temporal perturbations in sonic hedgehog signaling elicit the spectrum of holoprosencephaly phenotypes. *J Clin Invest*. 2004;114(4):485-94.

10. Granata A, Savery D, Hazan J, Cheung BM, Lumsden A, Quaderi NA. Evidence of functional redundancy between MID proteins: implications for the presentation of Opitz syndrome. *Dev Biol.* 2005;277(2):417-24.
11. Hashimoto-Torii K, Motoyama J, Hui CC, Kuroiwa A, Nakafuku M, Shimamura K. Differential activities of Sonic hedgehog mediated by Gli transcription factors define distinct neuronal subtypes in the dorsal thalamus. *Mech Dev.* 2003;120(10):1097-111.
12. Sotelo C. Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. *Prog Neurobiol.* 2004;72(5):295-39.
13. Wechsler D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - adaptação brasileira da 3a edição. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
14. Bogossian MADS, Santos MJ. Adaptação brasileira – Teste Illinois de habilidades psicolingüísticas. Florianópolis: Tamasa; 1977.