



## Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel

Fabiana Ramos, Joaquim de Sá, Jorge M. Saraiva

Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra

### Resumo

**Introdução:** A síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SSGB) [OMIM 312870] é uma síndrome de hereditariedade ligada ao X, caracterizada por macrossomia, dismorfismos faciais, anomalias viscerais e esqueléticas, predisposição para neoplasias embrionárias, com ou sem atraso do desenvolvimento. Na maioria dos casos são identificadas mutações no gene *GPC3*.

**Caso Clínico:** Descreve-se um jovem, macrossômico ao nascimento e na infância, com visceromegalias, litíase biliar, alterações renais e atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro sugestivos de SSGB. Realizou estudo molecular do gene *GPC3*, que confirmou o diagnóstico.

**Discussão:** A SSGB deve ser considerada no diagnóstico diferencial nos casos de macrossomia e dismorfismos, estando o estudo molecular indicado para confirmar a suspeita clínica, com repercussões nos cuidados assistenciais e no aconselhamento genético.

**Palavras-Chave:** Síndrome Simpson-Golabi-Behmel, Macrossomia, *GPC3*

*Acta Pediatr Port 2008;39(6):243-6*

### Simpson-Golabi-Behmel syndrome

#### Abstract

**Introduction:** The Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SSGB) [OMIM 312870] is an X-linked disease characterized by overgrowth, facial dysmorphisms, visceral and skeletal anomalies and with or without developmental delay. There is an increased risk to embryonal tumors. In most cases it is identified a mutation on the *GPC3* gene.

**Clinical report:** We describe a young male with overgrowth at birth and childhood, visceromegaly, gallstones, renal anomalies and mild developmental delay. The molecular analysis of the *GPC3* gene confirmed the diagnosis of SSGB.

**Discussion:** The SSGB should be remembered when there is overgrowth and dysmorphisms. The molecular study can con-

firm the clinical suspicion and therefore improve the follow up of these patients and the genetic counselling.

**Key Words:** Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Overgrowth, *GPC3*

*Acta Pediatr Port 2008;39(6):243-6*

#### Introdução

Em 1988 foi proposto por Neri *et al*<sup>1</sup> e Optiz *et al*<sup>2</sup> a designação de síndrome de “Simpson-Golabi-Behmel (SGB) [Online Mendelian Inheritance in Man 312870]<sup>3</sup> para uma situação previamente descrita por Simpson *et al*<sup>4</sup> [1975], Golabi e Rosen<sup>5</sup> [1984] e Behmel *et al*<sup>6</sup> [1984]. O quadro clínico descrito caracterizava-se por macrossomia, anomalias congénitas múltiplas, dismorfismos, sobretudo faciais, risco aumentado de desenvolvimento de tumores e um padrão de hereditariedade ligada ao X. Desde então mais de uma centena de casos foram descritos com um largo espectro de manifestações clínicas que variam desde casos muito ligeiros nas mulheres portadoras até formas letais. Contudo a sua incidência permanece desconhecida.

Os critérios diagnósticos incluem a macrossomia de início pré ou pós-natal, com peso e perímetro cefálico (PC) ao nascimento geralmente maiores que o percentil (P) 97, estatura final em torno 188 a 210 centímetros, dismorfismos faciais e múltiplas anomalias congénitas, onde estão incluídos cardiopatia, anomalias renais, defeitos da segmentação vertebral, visceromegalias e alterações ósseas e dos genitais<sup>7-9</sup>. Para além disso, a síndrome SGB está também associada a um risco aumentado, avaliado em 10%, para o desenvolvimento de tumores embrionários, mais frequentemente tumor de Wilms e hepatoblastomas, e a atraso do desenvolvimento psicomotor, sobretudo cognitivo, que pode variar de ligeiro a grave<sup>1,7-10</sup>. As mulheres portadoras podem ter alguma expressão fenotípica, geralmente menor do que nos homens, devido aos mecanismos de inativação do cromossoma X<sup>9</sup>.

Em 1996 foi identificado por Pilia *et al*<sup>11</sup> o gene do glicoproteína 3 (*GPC3*) localizado em Xq26 e que tem um importante papel no controle da morfogénese<sup>7-8</sup>. Na fase do desenvolvimento

**Recebido:** 30.05.2007

**Aceite:** 08.10.2008

#### Correspondência:

Fabiana Ramos  
Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto  
3000-075 Coimbra  
Telefone: 239 480638  
fabiana.ramos@hpc.chc.min-saude.pt

embrionário o *GPC3* é amplamente expresso nos mesmos tecidos que se encontram afectados na síndrome de SGB.

Seguidamente descreve-se um caso de síndrome de SGB com diagnóstico na infância e reavaliação subsequente, com confirmação molecular.

### Relato de Caso

Criança do sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, irmã saudável, sem outros familiares conhecidos com patologia, gravidez vigiada e com diagnóstico pré-natal (DPN) ecográfico de rins multiquísticos com dimensões aumentadas. Nasceu às 37 semanas por parto por fórceps com uma somatometria com peso de 4075Kg (P 97), comprimento de 54 cm (P 90-95), e PC de 35 cm (P 75). A ecografia renal confirmou a presença dos quistos e identificou duplicação pielocalicial à esquerda e a ecocardiografia mostrou espessamento do septo interventricular. Tinha um fâcies grosseiro com fronte proeminente ao nível da sutura metópica e macroglossia. [Figura 1]



**Figura 1** – Caso aos 12 meses. Notar o aspecto macrossômico, com fâcies grosseira, hipertelorismo, nariz pequeno com ponte nasal deprimida, macrostomia, *pectus excavatum* ligeiro, hepatomegalia (delimitado em vermelho) e pequena hérnia umbilical.

Aos 4 anos mantinha os percentis de crescimento, apresentava atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro, dismorfismos faciais, hepatoesplenomegalia com litíase biliar identificada na ecografia abdominal, hérnias umbilical e inguinais bilaterais, tendo-se concluído pelo diagnóstico de síndrome de SGB. Os resultados dos outros exames complementares, incluindo cariótipo (46,XY) e extensa investigação metabólica, foram normais.

Aos 13 anos foi reavaliado no âmbito do aconselhamento genético da irmã. Mantinha o fenótipo já descrito, porém mais atenuado e dificuldades escolares. [Figura 2]



**Figura 2** – Caso aos 13 anos: fenótipo mais atenuado.

Realizou-se o estudo molecular do gene *GPC3*, que revelou deleção dos exões 1 e 2 do gene. O estudo molecular da mãe e da irmã, que não têm dismorfismos, revelou a presença em ambas da mesma deleção em heterozigotia.

### Discussão

A síndrome de SBG é uma doença de hereditariedade ligada ao X rara, que apresenta ampla variabilidade fenotípica que se estende desde alterações subtis, como um fâcies tipo “buldog” e anomalias *minor* com desenvolvimento e sobrevivência normais até uma forma grave, precocemente letal, caracterizada por anomalias congénitas múltiplas e atraso mental grave. As alterações cardíacas podem ser encontradas em mais de metade dos casos, sendo um terço delas estruturais e há uma predisposição para tumores embrionários ainda em idades precoces<sup>7-10</sup>. Alguns achados, sobretudo as anomalias das mãos e do esqueleto, parecem estar especificamente envolvidas na síndrome de SGB e não estão presentes em outras síndromes de macrossomia<sup>7-9</sup>.

O diagnóstico clínico pode no geral ser dificultado pela sobreposição dos achados com outras síndromes de macrossomia e o diagnóstico diferencial inclui em especial a síndrome de Beckwith-Wiedemann, que para além da macrossomia apresenta outras características também presentes na síndrome de SGB, como por exemplo malformações urogenitais, da parede abdominal e um risco elevado de tumores. Apesar desta sobre-

posição, os dismorfismos faciais das duas síndromes diferem acentuadamente<sup>7-9,12</sup>.

A síndrome de SGB é causada por mutações (deleções ou mutações pontuais) no gene *GPC3*, que se localiza em Xq26, contém 8 exões e apresenta um importante papel no controle do crescimento embrionário. Alguns autores sugerem que formas mais grave da síndrome de SGB podem estar associadas a mutações noutra gene, o *GPC4* localizado em Xp22<sup>9</sup>.

O caso clínico descreve um adolescente que foi avaliado em três períodos diferentes e que apresentava em dois deles critérios que permitiram concluir pelo diagnóstico de síndrome de SGB: macrossomia de início pré-natal, rins multiquisticos e com duplicação do uréter, fâcies grosseiro, presença de visceromegalias, hérnias umbilical e inguinais e atraso do desenvolvimento psicomotor ligeiro. Na adolescência, o crescimento mantinha-se dentro dos limites da normalidade e o aspecto grosseiro estava atenuado. [Quadro]

**Quadro - Achados Clínicos na Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel**  
Correlação com o caso clínico descrito

Síndrome de SGB	Frequência	Caso clínico descrito
<b>Macrossomia</b>	+++	<b>Presente</b>
<b>Dismorfismos faciais</b>		
Fâcies grosseira	+++	<b>Presente</b>
Macrocefalia	+++	<b>Ausente</b>
Hipertelorismo/ fendas oblíquas para baixo	++	<b>Presente</b>
Pavilhões auriculares de implantação baixa	++	<b>Presente</b>
Macrostomia/ macroglossia/ lábios grossos	++	<b>Ausente</b>
Sulco mediano no lábio inferior/língua	++	<b>Presente</b>
Nariz bulboso/ ponte nasal achatada	++	<b>Presente</b>
Micrognatia/ Macrognatia	+++	<b>Ausente</b>
Fendas orofaciais	+	<b>Presente</b>
<b>Anomalias Congénitas</b>		
Cardiopatia (estrutural/ defeitos de condução)	++	<b>Presente</b>
Visceromegalias	++	<b>Presente</b>
Mamilos supranumerários	+++	<b>Ausente</b>
Diastase dos rectos abdominais/hérnias	++	<b>Presente</b>
Hérnias inguinal/umbilical	++	<b>Presente</b>
Hérnia diafragmática	+	<b>Ausente</b>
Anomalias renais/ nefromegalia	++	<b>Presente</b>
Anomalias vertebrais	++	<b>Ausente</b>
<i>Pectus excavatum</i>	+++	<b>Presente</b>
Anomalias das mãos/pés	++	<b>Presente</b>
Criptorquidismo	++	<b>Ausente</b>
Hipospádia	+	<b>Ausente</b>
<b>Atraso do Desenvolvimento psicomotor</b>	+/-	<b>Presente</b>
Hipotonia	+++	<b>Ausente</b>
<b>Neoplasias</b>	<b>+ / ++</b>	<b>Ausente</b>

Frequência dos achados clínicos: Muito frequente (+++), frequente (++), ocasional (+) e ausente (-)

O estudo do gene *GPC3* permitiu confirmar o diagnóstico e identificar a mãe e a irmã como sendo heterozigotas para a mesma mutação. Este achado permitiu reforçar o aconselhamento genético, identificou novos indivíduos em risco e possibilitou planejar estratégias reprodutivas, como o diagnóstico pré-natal molecular orientado e o diagnóstico genético pré-implantação.

A importância do diagnóstico preciso, com confirmação molecular não se reflecte apenas no aconselhamento genético, mas também é necessário para um planeamento adequado da vigilância a longo prazo das possíveis complicações, sobretudo com um programa adequado de rastreio e tratamento tumoral<sup>10</sup>.

O reconhecimento da síndrome de SGB e a possibilidade de confirmação molecular pode também ser evocado no diagnóstico diferencial de macrossomia fetal, sobretudo quando outras anomalias - cardíacas, renais, vertebrais e especialmente das extremidades, são identificadas na ecografia morfológica. Esta suspeita pode ser confirmada pelo diagnóstico pré-natal molecular após amniocentese ou no período neonatal precoce e permite antecipar os cuidados neonatais necessários e minimizar as complicações, sobretudo secundárias a hipoglicemia, cardiopatia e anomalias renais.

### Referências

1. Neri G, Marini R, Cappa M, Borrelli P, Opitz JM. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: an X-linked encephalo-tropho-schisis syndrome. *Am J Med Genet.* 1988; 30:287-99.
2. Opitz JM, Herrmann J, Gilbert EF, Matalon R. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: follow-up of the Michigan family. *Am J Med Genet.* 1988; 30:301-8.
3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {312870}: {3/13/2008}: . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
4. Simpson JL, Landey S, New M, German J. A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11:18-24.
5. Golabi M, Rosen L. A new X-linked mental retardation-overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 1984 Jan;17:345-58.
6. Behmel A, Plösch E, Rosenkranz W. A new X-linked dysplasia gigantism syndrome: Identical with the Simpson dysplasia syndrome? *Hum Genet.* 1984; 67:409-13.
7. Young EL, Wishnow R, Nigro MA. Expanding the clinical picture of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Pediatr Neurol.* 2006;34:139-42.
8. Day R, Fryer A. Index finger abnormalities in Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2005;14:35-6.
9. Li M, Shuman C, Fei YL, Cutiongco E, Bender HA, Stevens C *et al.* *GPC3* mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet.* Aug 1; 102:161-8.
10. Rodriguez-Criado G, Magano L, Segovia M, Gurrieri F, Neri G, Gonzalez-Meneses A *et al.* Clinical and molecular studies on two further families with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005 15; 138:272-7.

11. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, Baybayan P, Chen EY, Huber R *et al*. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nature Genet.* 1996; 12:241-7.
12. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M *et al*. Clinical and molecular overlap in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005 15;137C:4-11.