

Síndrome 3 M



ANDO

ASSOCIAÇÃO NACIONAL
DISPLASIAS ÓSSEAS

Breve resumo

A síndrome 3M (OMIM 273750) é uma doença autossômica recessiva que foi descrita pela primeira vez em 1975. Foi designada por 3M mais tarde com base nas iniciais dos 3 primeiros investigadores: Miller, Mckusick e Malvaux.

É caracterizada por restrição de crescimento durante e após o período pré-natal, alterações radiológicas, aparência facial distinta, entre outras características como: pescoço curto, macrocefalia relativa, ossos longos finos, corpos vertebrais altos e calcanhares proeminentes (marcador universal). A função endócrina é normal.

O mecanismo molecular na base da síndrome 3M foi descrito em 2005, quando foram identificadas variantes patológicas no gene CUL7 (*cullin 7*).

Existe heterogeneidade genética na 3 M, ou seja, outras mutações para além da mutação no gene CUL7 causam a síndrome 3 M. Suspeitou-se desta variabilidade causal por muito tempo, tendo sido identificada mutação no gene OBSL1 (*Obscurin Like Cytoskeletal Adaptor 1*), com marcadores clínicos e radiológicos semelhantes ao fenótipo associado ao cullin7, e mais recentemente, no gene CCDC8 (*Coiled-Coil Domain Containing 8*).

Palavras-chave:

Autossômica recessiva, restrição de crescimento intrauterino, calcanhares proeminentes, CUL7, OBSL1, CCDC8

Diagnóstico

O diagnóstico do Síndrome 3M deve ser considerado quando existe um probando, ou seja, a pessoa de uma família na qual é detetada pela primeira vez uma determinada doença ou alteração genética; e/ou quando há combinação com as seguintes características clínicas e radiológicas:

- Face triangular
- Macrocefalia relativa
- Fronte (testa) proeminente
- Hipoplasia da face média
- Sobrancelhas grossas e retas
- Ponta do nariz carnuda
- Lábios grossos e queixo bicudo
- Cílios longos

Características clínicas:

- Baixa estatura em período pré-natal. A altura típica é de -3 desvio-padrão (SD) até -6 SD.
- Comprimento à nascença entre 40-43cm
- Dolicocefalia
- Dismorfismo facial, sendo que a aparência da face varia entre indivíduos afetados

Características músculo-esqueléticas

- Pescoço largo e curto
- Músculo trapézio proeminente
- Esterno deformado
- Escápula alada
- Cifoscoliose torácica

- Espinha bífida oculta
- Clinodactilia do 5º dedo
- Hiper mobilidade generalizada ou isolada das articulações
- Polegares flexíveis
- Calcanhares proeminentes
- Pés planos

Outras características

- Anomalias geniturinárias em indivíduos do género masculino como hipogonadismo e hipospadia.
- A inteligência é normal

Alterações radiológicas

São subtis, por norma aparecem após os dois anos de idade e podem incluir as seguintes:

- Ossos longos e finos com constrição diafisária e metáfises alargadas.
- Colos femorais podem ser curtos.
- Corpos vertebrais são altos, com diâmetro anterior-posterior e transversal reduzido (especialmente na zona lombar)
- Cunha dos corpos vertebrais torácicos e placas terminais superiores e inferiores irregulares
- Cifoscoliose torácica
- *Spina bifida* oculta
- Tórax relativamente largo com costelas horizontais delgadas
- Ossos pélvicos pequenos, especialmente a púbis e o ísquio
- Asas ilíacas alargadas
- Foramen obturator pequeno, embora possa ser posicional.

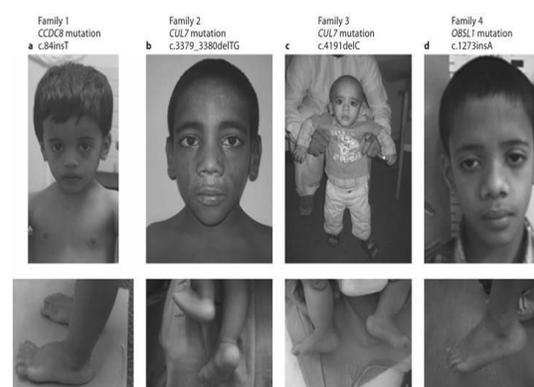
Outras alterações

- Sutura coronal achatada,
- Distância intra-orbital estreita,
- Displasia do cotovelo
- Ulna encurtada
- Pseudoepífises do segundo osso metacarpo,
- Anca deslocada
- Astrágalo proeminente

Heterogeneidade Genética

3M-2 (OMIM 612921), causada por mutação no gene OBSL1 no cromossoma 2q35

3M-3 (OMIM 614205), causada por mutação no gene CCDC8 no cromossoma 19q13.



Marcador universal-calcanhar proeminente presente em 3M1,3M2,3M3

Testes genéticos

Para o diagnóstico da Síndrome 3 M é recomendado teste genético nos casos em que existem características clínicas e radiológicas específicas da 3M.

A identificação de variantes patogénicas bialélicas em CUL7, OBSL1 E CCDC8 podem ajudar a chegar ao diagnóstico, se a avaliação clínica e radiológica for inconclusiva.

Possível serem realizados os seguintes testes genéticos:

- Sequenciação do exoma
- Sequenciação do genoma
- Gene-target (sanger sequencing)
- Painel de genes para displasias ósseas

Diagnóstico diferencial

Nanismo Mulibrey

Syndrom de Silver Russel

Syndrom de Dubowitz

Syndrom alcoólica fetal

A Síndrome 3 M pode ter outras designações tais como:

- Displasia dolicospondilítica;
- face tristonha,
- síndrome de le Merrer,
- nanismo primordial da síndrome 3M

Tratamento

Não existe um tratamento específico para a síndrome 3M, contudo, o alongamento ósseo, que consiste numa abordagem cirúrgica para aumento de estatura, pode ser uma opção. O tratamento por Hormona de crescimento tem dado resultados distintos entre indivíduos.

Aconselhamento genético familiar

A síndrome 3M é herdada de um modo autossômico recessivo. Cada irmão de um probando tem 25% de probabilidade de não ser afetado nem portador, 50% de ser assintomático e portador, e 25% de ser afetado e por isso portador. É aconselhável realizar testes genéticos para famílias em

risco ou no período pré-natal é possível para onde se identificou variantes patogénicas num membro afetado. É possível a deteção do abrandamento do crescimento de todos os ossos por ecografias no pré-natal.

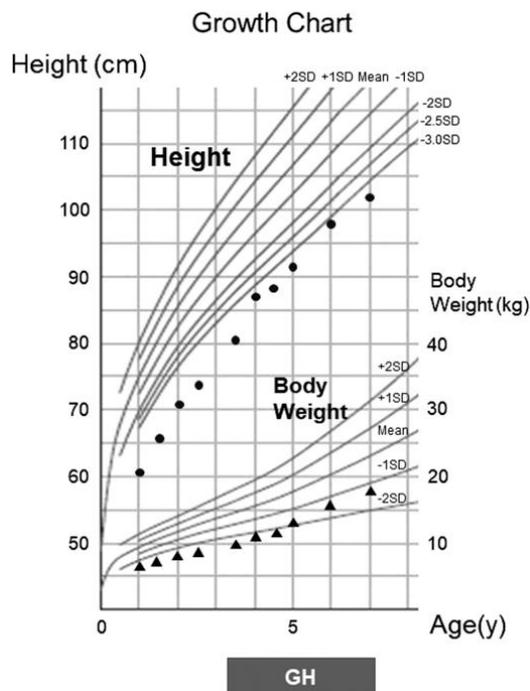


Gráfico estatura-ponderal de um probando com mutação no gene CUL7

Resumo escrito por Florence Barsoum

Agosto 2020

Referências

1. Orphanet - 3 My syndrome
2. Irving M, Holder-Espinasse M. Three M Syndrome. 2002 [Updated 2019]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews
3. Takatani, T., Shiohama, T., Takatani, R. *et al.* A novel *CUL7* mutation in a Japanese patient with 3M syndrome. *Hum Genome Var* **5**, 30 (2018)
4. Hanson D, Murray P, Black G, Clayton P, The Genetics of 3-M Syndrome: Unravelling a Potential New Regulatory Growth Pathway, *Horm Res Paediatr* 2011;76:369–378

