

# RELATO DE CASO: EXPLORANDO A SÍNDROME DE NICOLAIDES-BARAITZER

## CASE REPORT: EXPLORING NICOLAIDES-BARAITZER SYNDROME

Enrico Taiar Aguillar<sup>1\*</sup>; Marcelo Barbosa Baldo<sup>1</sup>; Rafaela Motta Machaalani<sup>1</sup>; Paula Curi de Freitas Favaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[\*Autor correspondente: enrico.taguillar@gmail.com]

Data de submissão: 02 de abril de 2024  
Data de aceite: 05 de maio de 2024  
Data de publicação: 07 de junho de 2024

### RESUMO

A síndrome de Nicolaides-Baraitser é uma condição genética rara caracterizada por atraso no desenvolvimento, características faciais distintivas e comorbidades neurológicas, comportamentais e dermatológicas. Apresenta-se o caso de uma jovem diagnosticada aos dez anos após apresentar convulsões tônico-clônicas, sendo confirmada a mutação no gene SMARCA2. Seu quadro clínico incluiu atraso no desenvolvimento neuromotor, dificuldades cognitivas, comportamentais e gastrointestinais, além de escoliose progressiva e complicações oftalmológicas. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce para iniciar intervenções multidisciplinares e suportar pacientes e suas famílias. O relato também destaca a variabilidade clínica e a necessidade de abordagens individualizadas para cada paciente. Este caso exemplifica os desafios enfrentados por portadores desta síndrome e ressalta a importância do monitoramento e manejo cuidadoso de suas complicações.

#### PALAVRAS-CHAVE

Síndrome Nicolaides-Baraitser, gene SMARCA2, deficiência intelectual e convulsões

### ABSTRACT

Nicolaides-Baraitser syndrome is a rare genetic condition characterized by developmental delay, distinctive facial features, and neurological, behavioral, and dermatological comorbidities. We present the case of a young woman diagnosed at the age of ten after experiencing tonic-clonic seizures, with confirmation of mutation in the SMARCA2 gene. Her clinical picture included neuromotor developmental delay, cognitive, behavioral, and gastrointestinal difficulties, as well as progressive scoliosis and ophthalmological complications. The importance of early diagnosis to initiate multidisciplinary interventions and support patients and their families is highlighted. The report also emphasizes the clinical variability and the need for individualized approaches for each patient. This case exemplifies the challenges faced by carriers of this syndrome and underscores the importance of careful monitoring and management of its complications.

#### KEYWORDS

Nicolaides-Baraitser syndrome, SMARCA2 gene, intellectual disability and seizures

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Nicolaides Baraitser, inicialmente descrita por Nicolaides e Baraitser em 1993 e consolidada como entidade clínica em 2003, é uma condição genética rara caracterizada por atraso no desenvolvimento, cabelo ralo, convulsões, estatura baixa, feições dismórficas e articulações interfalângicas proeminentes. Esta síndrome tem como base mutações no gene SMARCA2, localizado no cromossomo 9, com herança autossômica dominante. [1,8]

As manifestações clínicas da síndrome de

Nicolaides Baraitser abrangem características faciais distintas, como forma triangular, cílios densos, nariz largo e lábios proeminentes. Aspectos dermatológicos incluem cabelo esparso e pele sensível. Alterações nas extremidades, como falanges distais alargadas, braquidactilia e fendas de sandália nos pés, são comuns. [5,4,7]

O desenvolvimento neuro-motor e comportamental, nestes pacientes, revela um quadro de desenvolvimento frequentemente atrasado, especialmente na linguagem.

A variabilidade nos marcos motores e a presença de comportamentos, como acessos de raiva e períodos de agressão, são relatados. Características de autismo e alta sensibilidade à dor são observadas em alguns casos. A maioria dos pacientes com a síndrome apresenta epilepsia, cujo início ocorre em média por volta de 1,6 anos.<sup>[2,3]</sup>

O diagnóstico da síndrome de Nicolaides Baraitser requer uma abordagem integrada, combinando avaliação clínica detalhada, radiografias das mãos e análise laboratorial. Em contextos onde a sequenciação do exoma completo não está disponível, a sequenciação de Sanger, focalizando os éxons 15-25 do gene SMARCA2, é recomendada como teste inicial. A investigação de deleções heterozigóticas nesta região, por MLPA ou CGH-Array, é indicada em casos de resultados negativos. Abordagens subsequentes envolvendo o gene ARID1B são sugeridas caso nenhum diagnóstico molecular seja estabelecido.<sup>[5,6,9]</sup> O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica com o parecer número 6.639.410.

## RELATO DE CASO

Paciente nascida a termo, de 38 semanas, cesariana, mãe primigesta aos 27 anos e pai 31 anos. Pais não consanguíneos, de ascendência brasileira, sem características dismórficas ou alterações intelectuais. Mãe relata ter passado metade da gestação nos Estados Unidos e a outra metade no Brasil. Nega uso de medicamentos que prejudicassem o desenvolvimento do feto ou exposição a teratogênicos (tabagismo e alcoolismo) durante a gravidez, nenhuma síndrome ou alteração foi detectada anteriormente na família e mãe nega quaisquer comorbidades.

Gestação considerada de risco devido ao quadro colo uterino curto, na qual a mãe permaneceu em repouso absoluto por 7 meses, associado a dificuldade no ganho de peso intrauterino, fora essas, sem mais complicações. Paciente nasceu com 3 kg, 55 cm sem intercorrências e sem necessidade de suporte avançado, Apgar foi de 9 e 10 no minuto 1 e 5. Foi prontamente liberada da maternidade para casa.

Até os 3 anos, as únicas complicações no desenvolvimento foram dificuldade no desenvolvimento da fala, que foi considerado como atraso e dificuldade no crescimento e ganho de peso, devido sua incapacidade de sucção da mama, além da percepção de não contato visual.

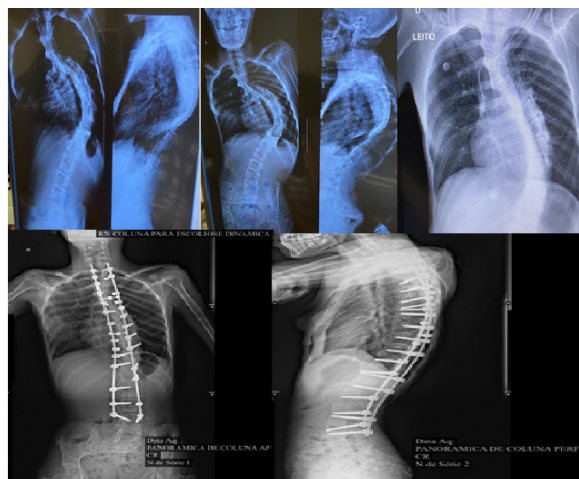
Contudo, a partir dos 3 anos até a idade do diagnóstico (10 anos), começaram os aparecimentos das características típicas da síndrome como nariz proeminente, boca larga, cabelo esparsos, problemas gastrointestinais, alargamento das falanges distais, edema interfalangiano associado a dificuldade no desenvolvimento neuromotor e dificuldade das atividades básicas diárias. (FIG-1) Foram realizados alguns exames genéticos e de imagem. O cariótipo sendo 46, XX e as avaliações metabólicas básicas, ressonância magnética e cerebral, ultrassonografia abdominal e eletroencefalograma estavam normais nesse período.

Aos 6 anos foi matriculada em uma escola especializada pela dificuldade de aprendizado. Não consegue ler, escrever e realizar cálculos, apesar da memória ser preservada, principalmente se relacionado a ambientes e pessoas. Apesar das dificuldades, a paciente demonstrou resiliência e progresso em algumas áreas, como aprender a falar e entender inglês e português. Consegue contactar e se comunicar, porém tem dificuldade para formular frases completas e complexas.

O desenvolvimento motor foi afetado, com dificuldades em andar de bicicleta e manter o equilíbrio. Não consegue realizar as atividades básicas diárias sozinha, precisando de auxílio ao se alimentar, trocar de roupa e ao realizar hábitos de higiene. Não tem dificuldade ao mastigar e deglutir, não necessitando de sonda gastrointestinal ao longo da vida para alimentação. Tem ausência de controle esfinteriano, necessitando de fralda diariamente.



**FIGURA 1**  
Paciente aos 3 anos de idade, já apresentando fenótipos característicos da síndrome.



**FIGURA 2**  
Paciente aos 11 anos de idade, apresentando escoliose.



**FIGURA 3**  
Paciente atualmente.

Comportamentalmente, a paciente é impulsiva com flutuações ora agressivas ora calma e carinhosa. Apresenta dificuldade em interagir socialmente, se irritando quando fica em multidões. Não tem compreensão do perigo e desenvolveu a síndrome de pica. A paciente foi submetida a terapia ABA (Applied Behavior Analysis) para lidar com o autismo.

Aos 10 anos abriu quadro de crises convulsivas tônico-clônico e de ausência, em média uma vez por mês. Com o passar do tempo, as crises ficaram mais esparsas, até cessar aos 16 anos. Foi nesse período que a paciente foi diagnosticada com a Síndrome de Nicolaides-Baraitser.

A análise genética do gene SMARCA2, por sequenciamento, demonstrou a mudança de sequência c.3385G>C no referido gene desta paciente. A análise de sequência direcionada do gene SMARCA2 na amostra de DNA confirma a presença da mudança de sequência c.3385G>C neste paciente. A mudança c.3385G>C não foi descrita anteriormente em outros pacientes com distúrbios relacionados ao SMARCA2 e não foi descrita como uma mudança de sequência benigna na população em geral. A mudança p.Gly1129Arg afeta um resíduo de aminoácido altamente conservado dentro de um domínio funcional da proteína SMARCA2.

Aos 11 anos desenvolveu escoliose que passou de uma curvatura mínima para 25 graus aos 14 anos, onde iniciou o uso de colete, mas não obteve retardo do progresso. Posteriormente, aos 16 anos, evoluiu com 90 graus de curvatura, necessitando de cirurgia para correção. (FIG-2)

A puberdade e surgimento de caracteres secundários ocorreram aos 18 anos e foi acompanhada por aumento das alterações de humor, tanto durante a fase menstrual quanto fora. Os ciclos são irregulares. Também nessa idade, desenvolveu miopia e estrabismo, necessitando de óculos com grau. (FIG-3)

Com 15 anos a paciente teve abdômen agudo obstrutivo por síndrome da artéria mesentérica superior, uma doença rara e potencialmente fatal. Foi o primeiro caso relatado entre os portadores de Nicolaides. Realizou cirurgia para anastomose latero-lateral duodeno-jejunal.

## CONCLUSÃO

Atualmente e durante a vida, a paciente teve acompanhamento de fonoaudiólogos, terapeutas, professoras especializadas e fisioterapeutas, desenvolvendo melhor sua fala, interação social, movimentos e comportamentos. Ainda tem muita dificuldade em movimentos finos, continuando dependente para todas as atividades básicas diárias. Sua capacidade de comunicação continua limitada, apesar de ter melhorado com o passar do

tempo. Não desenvolveu habilidades de leitura, escrita e cálculo. Permanece com uma boa memória e livre de convulsões. A interação social permanece desafiadora, com ansiedade em multidões.

Existem 100 casos relatados no mundo todo, destes, cinco no Brasil. Estudar e desvendar a síndrome é importante, já que ainda é de difícil diagnóstico e terapêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NICOLAIDES, P. and BARAITSER, M. 2003. An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair. *Clin. Dysmorphol.* 2:232-236. Disponível em: (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8287185/>) Acesso em: 18 junho de 2023 [1]
2. CHAVES, D. et al. Autism spectrum disorder in a patient with Nicolaides-Baraitser Syndrome: case report. *Einstein journal*, 30 de outubro de 2023.[2]
3. GANA, S. et al. Nicolaides-Baraitser syndrome. Two new cases with autism spectrum disorder. *Clinical dysmorphology*. 14 de julho de 2010.[3]
4. OMAR ABDUL-RAHMAN, MD. Nicolaides-Baraitser Syndrome. *National library of medicine*, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321516/> Acesso em: 18 jun 2023. [4]
5. SOUSA, S. et al. Nicolaides-Baraitser syndrome: Delineation of the phenotype. *American journal of medical genetics*, 15 de julho de 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32956>. Acesso em: 20 jun 2023. [5]
6. Abdul-Rahman O. Nicolaides-Baraitser Syndrome. 2015 Oct 15. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023 [cited 2023 Aug 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321516/>
7. Van Houdt JK, Nowakowska BA, Sousa SB, van Schaik BD, Seuntjens E, Avonce N, et al. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(4):445-9, S1. [7]
8. Sousa SB, Hennekam RC; Nicolaides-Baraitser Syndrome International Consortium. Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):302-14. Review. [8]
9. Ganesella M, Vieira S, Ciamponi AL, Mergulhão RR, Bonecker M. Caso clínico: delineando o fenótipo da Síndrome de Nicolaides-Baraitser [abstract]. XIII Jornada Odontológica do Cape (JOCAPE). *Clin Lab Res Den.* 2015;21(1):65-75. [9]