



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA

**ATRASO DO DESENVOLVIMENTO, RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO,  
DISMORFIAS E NEUROPATIA RELACIONADO AO GENE *MORC2*: RELATO DE  
UM CASO**

Porto Alegre

2024

TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA

**ATRASO DO DESENVOLVIMENTO, RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO,  
DISMORFIAS E NEUROPATIA RELACIONADO AO GENE *MORC2*: RELATO DE  
UM CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Genética Médica.

Orientadora: Karina Carvalho Donis  
Coorientador: Jonas Alex Morales Saute  
Coorientadora: Carolina Fischinger Moura de Souza

Porto Alegre

2024

## CIP - Catalogação na Publicação

Seixas Maia da Silva, Taciana  
Atraso do desenvolvimento, restrição de  
crescimento, dismorfias e neuropatia relacionado ao  
gene MORC2. / Taciana Seixas Maia da Silva. -- 2024.  
15 f.  
Orientador: Karina Carvalho Donis.

Coorientadores: Jonas Alex Morales Saute, Carolina  
Fischinger Moura de Souza.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência  
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Atraso do desenvolvimento. 2. Neuropatia. 3.  
DIGFAN. 4. MORC2. I. Carvalho Donis, Karina, orient.  
II. Alex Morales Saute, Jonas, coorient. III.  
Fischinger Moura de Souza, Carolina, coorient. IV.  
Título.

*À busca eterna pelo saber, sempre guiada pelo  
bem cuidar e acolher.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço a todos que me ensinaram, sejam eles professores ou pacientes, pois todo ato leva ao nosso aprimoramento.*

## RESUMO

O gene *MORC2*, associado à doença de Charcot-Marie-Tooth axonal tipo 2Z, foi recentemente associado com um segundo fenótipo clínico, com alterações dismorfológicas e de desenvolvimento. Neste relato, apresentamos um caso acompanhado pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de uma criança com fenótipo de atraso do desenvolvimento, restrição de crescimento, dismorfias e neuropatia causada por variante patogênica no gene *MORC2*.

Palavras-chave: Atraso do desenvolvimento, Neuropatia, DIGFAN, *MORC2*

## ABSTRACT

The *MORC2* gene, associated with Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy type 2Z, has recently been linked to a second clinical phenotype involving morphological and developmental alterations. In this report, we present a case followed by the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, involving a child with a developmental delay phenotype, growth restriction, dysmorphisms, and neuropathy caused by a pathogenic variant in the *MORC2* gene.

Keywords: Developmental delay, Neuropathy, DIGFAN, *MORC2*

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DIGFAN	Developmental delay, impaired growth, dysmorphic facies, and axonal neuropathy
NGS	Next Generation Sequencing

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	JUSTIFICATIVA	10
1.2	OBJETIVOS	10
2	MÉTODOS	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
	REFERÊNCIAS	14

## 1 INTRODUÇÃO

O gene *MORC2* apresenta fenótipo historicamente associado com doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2Z, uma forma de neuropatia hereditária de herança autossômica dominante. A proteína codificada pelo gene *MORC2* faz parte de uma superfamília de proteínas envolvidas na remodelação da cromatina, regulação transcricional epigenética, reparo de DNA e biossíntese de ácidos graxos. A caracterização de variantes germinativas *de novo* e variantes dominantes monoalélicas herdadas e raras associou o *MORC2* recentemente foi sobreposta a um segundo fenótipo de uma forma de início adulto da atrofia muscular espinhal não-5q.

A associação de atraso do desenvolvimento, restrição de crescimento, dismorfias e neuropatia relacionadas com o gene *MORC2* (acrônimo do inglês: DIGFAN) é uma condição genética autossômica dominante com quadro clínico variável. Os principais achados são atraso do desenvolvimento, podendo ser motor ou com alteração cognitiva, ambos em graus variáveis; baixa estatura e dificuldades alimentares como refluxo; dismorfias, como palato alto e face alongada, e microcefalia; atrofia e fraqueza muscular devido a neuropatia. Alguns pacientes podem apresentar hipotireoidismo e puberdade precoce. A presente descrição amplia o fenótipo clínico das doenças relacionadas ao *MORC2*, uma condição previamente apenas associada à doença de Charcot-Marie-Tooth, com sobreposição de sinais e sintomas em seus fenótipos descritos.

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Doenças relacionadas ao gene *MORC2* são raras. A descrição relato de caso é justificada pela sua contribuição para a expansão do conhecimento sobre o gene *MORC2* e seus fenótipos variados.

## **1.2 OBJETIVOS**

Relatar um caso de um paciente com diagnóstico de DIGFAN por NGS aumentando o conhecimento sobre o fenótipo de DIGFAN.

## 2 MÉTODOS

Para confecção do relato de caso será realizada uma revisão de literatura sobre a doença abordada, revisão do prontuário e acompanhamento ambulatorial do paciente no ambulatório de genética neuromuscular no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, coleta de TCLE para participação no estudo, e escrita do relato de caso.

Para submissão em revista científica utilizaremos as orientações para relato de caso do CARE guidelines, verificando o checklist proposto em 2013.

Os pesquisadores se comprometem a conduzir o Projeto e zelar pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis, declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Este relato de caso não apresenta potencial risco para o participante, salvo a eventual quebra de confidencialidade. Para garantir que este risco não ocorra, os investigadores já assinaram termos de compromisso, como o descrito no parágrafo acima. Tampouco não apresenta risco para a saúde do participante. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e o participante não terá custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Não há prejuízo no atendimento do paciente.

Aos participantes da pesquisa ou seu responsável legal será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no momento do convite à participação no projeto. Uma cópia ficará com o paciente. Será disponibilizado tempo suficiente para esclarecimentos e leitura conjunta do TCLE.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relato de caso: paciente do sexo masculino de 5 anos e 8 meses, filho de pais não consanguíneos, encaminhado pela unidade básica de saúde para investigação de quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e microcefalia após 01 ano de idade, além de hipotrofismo generalizado.

Gestação sem intercorrências, nega uso de substâncias teratogênicas durante o pré-natal. Parto vaginal a termo, idade gestacional de 38 semanas e 2 dias, peso ao nascimento 3080g, comprimento 48 cm, perímetro cefálico 33 cm, Apgar 8 no 1º minuto e 9 no 5º minuto de nascimento, adequado para idade gestacional. Recebeu alta com 2 dias de vida, sem necessidade de manobras de reanimação ou internação breve em leito de unidade de terapia intensiva neonatal. Apresentou sustento cefálico com 3 meses de idade, sentou sem apoio com 6 meses e iniciou deambulação com apoio aos 10 meses, com regressão do desenvolvimento após 12 meses quando perdeu capacidade de deambular. É o segundo filho de casal não consanguíneo e saudável. Tem um irmão, dois meio-irmãos maternos e duas meias-irmãs maternas hígidas, sem outros casos semelhantes na família.

Foi avaliado em pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aos 5 anos e 8 meses de idade sendo identificado adicionalmente desnutrição grave, tetraplegia e dismorfias. Ao exame apresentava: presença de dispositivos (gastrostomia e traqueostomia); microcefalia com estreitamento bitemporal; atrofia muscular com hipotrofismo; restrição de movimentos em cotovelo, punho e joelho em dimídio direito; anquilose em pés e tornozelos bilateral; camptodactilia; reflexos abolidos globalmente; força muscular em membros superiores: proximal grau III à direita e III à esquerda, distal grau II; força muscular em membros inferiores: grau IV à esquerda e grau III à direita; reflexo cutâneo plantar mudo. Durante sua investigação etiológica, realizou ressonância magnética de encéfalo aos 6 anos que evidenciou redução volumétrica dos hemisférios cerebelares e verticalização do esplênio do corpo caloso e eletroneuromiografia de membros superior e inferiores com achados sugestivos de disfunção do neurônio motor inferior. Avaliação de ácidos orgânicos na urina, isoeletrofocalização de transferrina, tandem de acilcarnitinas, lactato, e HPLC de aminoácidos em sangue sem alterações. Devido à suspeita de doença neurológica e regressão do desenvolvimento, foi realizado sequenciamento de exoma, tendo sido identificado variante patogênica em heterozigose no gene *MORC2* [NM\_001303257.2]: c.1271C>G (p.Thr424Arg). Não foi realizada segregação em genitores, que à avaliação são hígidos.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente descrição amplia o fenótipo clínico das doenças relacionadas ao gene *MORC2*, uma condição previamente apenas associada à doença de Charcot-Marie-Tooth, com sobreposição de sinais e sintomas em seus fenótipos descritos.

## REFERÊNCIAS

1. Guillen Sacoto, Maria J et al. “De Novo Variants in the ATPase Module of MORC2 Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism.” *American journal of human genetics* vol. 107,2 (2020): 352-363. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.013
2. Jacquier, Arnaud et al. “Expanding the phenotypic variability of MORC2 gene mutations: From Charcot-Marie-Tooth disease to late-onset pure motor neuropathy.” *Human mutation* vol. 43,12 (2022): 1898-1908. doi:10.1002/humu.24445