# *Síndrome de Walker-Warburg*

## *Walker-Warburg syndrome*

Richard Lester Khan[1], Cristiano do Amaral de Leon[2], Patrícia Andreia Zanetti Ballardin[3], Elisa Sfoggia Romagna[3]

**RESUMO**

A síndrome de Walker-Warburg (SWW) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por distrofia muscular congênita e associada a malformações cerebrais e oculares. Pode ser suspeitada ainda no pré-natal e o diagnóstico é firmado ao nascimento através de alterações clínicas e patológicas. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente com 3 meses de vida portadora de SWW. A SWW é uma síndrome severa e letal, diagnosticada através de quatro critérios: distrofia muscular congênita, anormalidades oculares, lissencefalia tipo II e malformação cerebelar. Seu tratamento visa apenas ao suporte e à prevenção de complicações. Pacientes com esta doença geralmente vão a óbito ainda no primeiro ano de vida.

UNITERMOS: Lissencefalia Tipo 2, Distrofia Muscular, Hidrocefalia, Síndrome de Walker-Warburg.

**ABSTRACT**

*The Walker-Warburg syndrome (WWS) is a rare autosomal recessive disorder characterized by congenital muscular dystrophy and associated with cerebral and ocular malformations. It may be suspected even in the prenatal period and the diagnosis is made at birth through clinical and pathological characteristics. The aim of this study is to report the case of a 3-month-old with WWS. The WWS is a severe and lethal syndrome that is diagnosed by four criteria: congenital muscular dystrophy, ocular abnormalities, type II lissencephaly, and cerebellar malformation. Its treatment is only supportive and intended to prevent complications. Patients with this disease usually will die within the first year of life.*

KEYWORDS: *Type 2 Lissencephaly, Muscular Dystrophies, Hydrocephalus, Walker-Warburg Syndrome.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Walker-Warburg é uma forma rara, severa e letal de distrofia muscular, e está associada a anormalidades cerebrais e oculares (1, 2, 3). Sua distribuição é mundial, no entanto a incidência é desconhecida (3). Estudos sugerem uma incidência mínima de 1,2 até 1,33 para cada 100.000 nascidos vivos, com uma sobrevida média de três meses até no máximo um ano (2, 3, 4, 5).

Foi descrita pela primeira vez em 1942 por Walker e relatada novamente em 1971 por Warburg, através de uma revisão de casos sobre hidrocefalia com alterações de retina (6). Em 1978 foi definida por Pagon como a síndrome HARD ± E, apresentando como características hidrocefalia, agiria e displasia de retina, com ou sem encefalocele. Após essas denominações, a síndrome recebeu o nome de Walker-Warburg (7, 8).

Sua etiologia é desconhecida (9), porém o mecanismo de doença consiste em defeito na migração neural estabelecido entre a terceira e a quarta semanas de desenvolvimento embrionário, levando a uma desestruturação no sistema nervoso central (2, 10). Essa alteração pode estar relacionada à infecção congênita, como o citomegalovírus, toxoplasmose, HIV, herpes, varicela e enterovírus ou alteração genética, como mutações em genes específicos, tais como POMT1, POMT2, FCMD (Fukutin), FKRP e LARGE. Essas mutações causam uma hipoexpressão de proteínas, como a alfa-sarcoglicana, alfa-distroglicana e merosina, e estão relacionadas com uma histopatologia mais grave e com o fenótipo da síndrome (3, 9, 11, 12, 13, 14). Especificamente, mutações nos genes POMT1, FCMD e POMGnT1 são bem identificadas na síndrome de Walker-Warburg, no entanto apenas 10% a 20% dos pacientes apresentam tais mutações (3, 10). Sabe-se que a consanguinidade é um fator frequente (9).

Relatos de recorrência desta síndrome em irmãos fizeram com que a mesma fosse considerada autossômica recessiva, com probabilidade de recorrência de 25% em família que já tem uma criança com essa desordem (2, 3, 8, 11).

Seus sinais e sintomas manifestam-se no nascimento, ou logo após, podendo ser diagnosticado no pré-natal atra-

[1] Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela PUCRS. Médico Neurologista Pediátrico do Hospital Universitário ULBRA, Canoas, RS.
[2] Mestrando em Ciências Médicas pela UFCSPA. Médico Pediatra do Hospital Universitário ULBRA, Canoas, RS.
[3] Acadêmica de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.



13-399_Síndrome de Walker-Warburg.pmd 186 28/06/2010, 19:04

vés de ultrassonografia, a partir da 18.ª semana de gestação (2, 3, 14, 15).

## RELATO DE CASO

Recém-nascida (RN), feminina, branca, nascida de parto cesáreo (indicado por duas cesáreas prévias), com idade gestacional pediátrica de 37 semanas, verificada pelo método de Capurro, Apgar 8 no primeiro minuto e 9 no quinto minuto, peso adequado para idade gestacional e perímetro cefálico de 38 centímetros. A mãe da RN realizava acompanhamento em pré-natal de alto risco por aumento dos níveis tensionais e duas gestações anteriores com bebês portadores de síndrome de Walker-Warburg (SWW) e ecografia fetal com presença de lábio leporino, fenda palatina e hidrocefalia. Sorologias pré-natais negativas. Paciente encaminhada logo após nascimento à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal, para investigação de anomalias congênitas.

Ao exame físico, paciente hidratada, eupneica, boa perfusão capilar, respirando em ar ambiente. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações e abdome sem anormalidades. Apresentava face com lábio leporino, fenda palatina e hidrocefalia. Demais aspectos do exame físico sem alterações. Nestas condições, foi mantida em monitorização contínua, dieta por sonda nasoenteral, e foi solicitado avaliação da equipe de genética médica para investigar anomalias sugestivas de SWW.

Realizado ecografia de vias urinárias, na qual não foram observadas alterações, e ecografia transfontanelar, onde foi evidenciada malformação congênita encefálica compatível com holoprosencefalia semilobar ou lobar. A ressonância magnética, realizada com um mês de vida, mostrou severa dilatação do sistema ventricular, determinando achatamento do parênquima cerebral contra a calota craniana. Não foi identificado o corpo caloso, os sulcos corticais telencefálicos ou fissuras de Sylvius, com achados compatíveis com lissencefalia. Havia, também, hipoplasia do cerebelo e do *vermis* cerebelar, com abertura do quarto ventrículo para a cisterna magna e ausência subtotal da foice inter-hemisférica, sem desvio da linha média. Cavidades orbitárias sem evidência de lesão, mostrando apenas microftalmia. Os achados descritos no exame sugeriram a possibilidade de síndrome de Walker-Warburg (Figura 1).

Paciente permaneceu 15 dias internada, sendo transferida da UTI neonatal para enfermaria pediátrica, sem indicação de derivação ventrículo-peritoneal, apresentando sucção e deglutição insuficientes, permanecendo com sonda nasoenteral. Neste período, exames complementares diagnosticaram doença do refluxo gastroesofágico. Recebeu alta hospitalar com plano de acompanhamento ambulatorial com equipes de genética médica, neurologia, oftalmologia e cardiologia pediátrica.

Transcorridos três meses, paciente internou-se por episódios de crises convulsivas e quadros de infecção de vias aéreas. Evoluiu com alterações auditivas, tendo emissões otoacústicas ausentes, exame oftalmológico sugestivo de hipo-

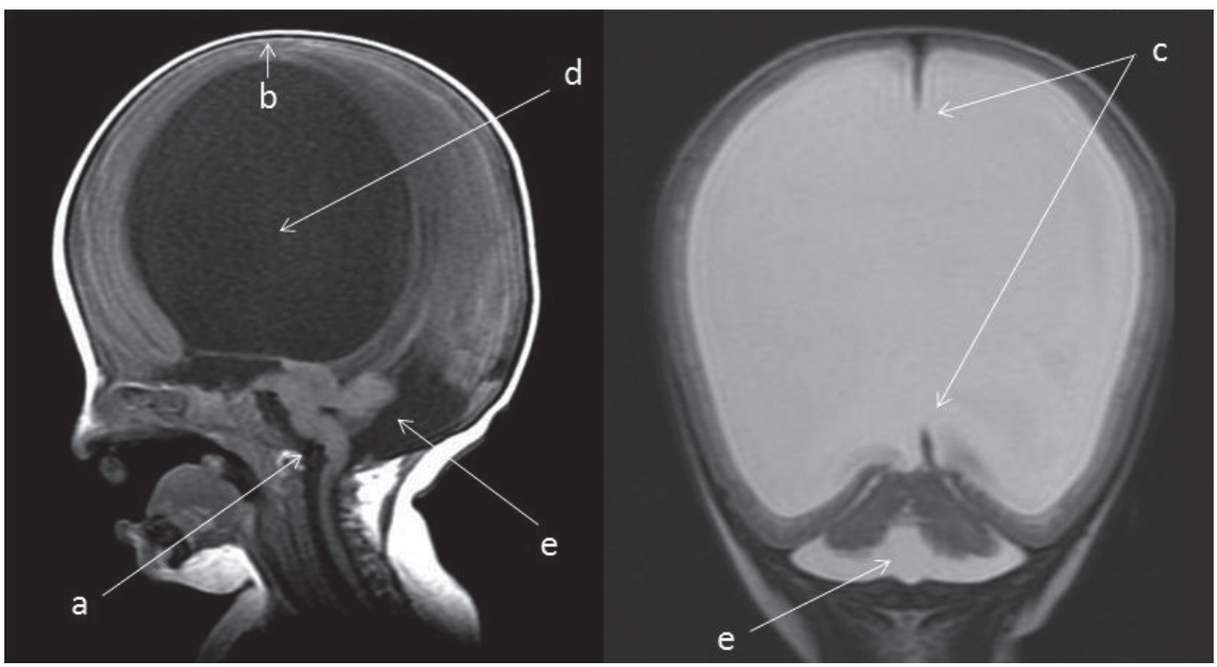



**FIGURA 1** – Ressonância magnética evidenciando severa dilatação do sistema ventricular (a), determinando achatamento do parênquima cerebral contra a calota craniana (b). Ausência subtotal da foice inter-hemisférica (c). Não se identificam sulcos corticais telencefálicos ou fissuras de Sylvius (d). Hipoplasia do cerebelo e do *vermis* cerebelar (e).



13-399_Síndrome de Walker-Warburg.pmd 187 28/06/2010, 19:04

plasia macular por ecografia de olho direito demonstrar persistência de artéria hialóidea e no olho esquerdo persistência de vítreo primário hiperplásico. Avaliação neurológica com diminuição de tônus e trofismo muscular global, baixa implantação de orelhas, retardo importante do desenvolvimento neuropsicomotor e aumento do perímetro cefálico de 4 centímetros em 3 semanas por hidrocefalia obstrutiva, ficando com um perímetro de 47 centímetros. Na investigação genética descartou-se a necessidade de cariotipagem da paciente por história materna prévia de duas gestações com bebês femininos, falecidos antes dos 6 meses de vida, com anomalias compatíveis com SWW, porém cujos cariótipos eram normais.

À época do relato deste caso, paciente com 3 meses de vida, ainda internada, em acompanhamento com as equipes de genética, neurologia, oftalmologia, cardiologia pediátrica, gastroenterologia, fisioterapia e fonoaudiologia.

## DISCUSSÃO

Relatamos o caso de uma paciente com a síndrome de Walker-Warburg (SWW), cujas alterações foram identificadas no período intraútero. Na ultrassonografia fetal, paciente apresentava lábio leporino, fenda palatina e hidrocefalia. Sua confirmação diagnóstica foi feita através de ressonância magnética após nascimento. Além disso, paciente tinha duas irmãs portadoras da mesma doença, o que aumentava a chance de a paciente também apresentar a síndrome, visto que é uma doença autossômica recessiva.

A SWW é considerada a mais severa das distrofias musculares congênitas, pois, além das manifestações comuns a todas as distrofias, ela afeta também o sistema nervoso central (2, 3, 14).

São considerados achados cerebrais a malformação de Dandy-Walker, agiria (lisencefalia tipo II), hidrocefalia, desordem na mielinização, heterotopia neuronal, atrofia cerebelar, hipoplasia do *vermis* cerebelar, sistema piramidal ausente ou insuficiente; na medula, alteração de tamanho ou ausência dos cornos medulares, ausência de corpo caloso e/ou septo pelúcido; nos olhos, alteração na câmara anterior e posterior, tais como: catarata, câmara anterior rasa, microcórnea, microftalmia, displasia e/ou desprendimento de retina, hipoplasia macular, coloboma, glaucoma e aumento de córnea; nos nervos, desordem na mielinização; e nos músculos necrose, fibrose e fagocitose (2, 9, 15).

Os achados clínicos incluem hidrocefalia progressiva, retardo mental, convulsões, fraqueza muscular e alterações oculares. Além dessas, podem estar presentes outras anomalias, tais como alterações genitais (pênis de tamanho pequeno), baixa implantação de orelhas, lábio leporino e fenda palatina (2, 3).

O diagnóstico é estabelecido ao nascimento, por meio de tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética de encéfalo, detalhado exame oftalmológico e investigação laboratorial, através dos seguintes critérios: distrofia muscular congênita caracterizada por aumento da creatina-quinase (CK) e alteração na biópsia muscular, anormalidades oculares na câmara anterior ou posterior, lissencefalia tipo II e malformação cerebelar (2, 3, 15, 16, 17). A análise do DNA aparece alterada em apenas 20% dos casos. O diagnóstico pré-natal pode ser possível quando já existem casos na família em que se conhece a mutação gênica. Também pode haver suspeita desta síndrome quando houver hidrocefalia e encefalocele occipital, que podem ser observadas na ultrassonografia a partir de 13 e 18 semanas de gestação, respectivamente (3, 14, 15).

O diagnóstico diferencial inclui as seguintes doenças: síndrome músculo-olhos-cérebro, distrofia muscular congênita de Fukuyama, distrofia muscular congênita tipo 1C e 1D e distrofias musculares congênitas sem anormalidades oculares e cerebrais (2, 3).

Fazem parte da maior entidade de distrofias associadas com lissencefalia e malformações oculares a síndrome de Walker-Warburg, a síndrome músculo-olhos-cérebro (MEB) e a distrofia muscular congênita de Fukuyama, sendo estas diferenciadas basicamente pela sua severidade, fenótipo e clínica específica (10). Dentre elas, a síndrome de Walker-Warburg é considerada a mais severa do grupo, especialmente pelo fenótipo cerebral (10).

## COMENTÁRIOS FINAIS

A SWW é considerada uma desordem letal até o primeiro ano de vida. Dessa forma, o manejo é somente suporte e prevenção de complicações. Algumas crianças requerem neurocirurgia para controle da hidrocefalia ou pela encefalocele. Para todos os pacientes a fisioterapia funciona como método de prevenção de contratura muscular, facilitando o desenvolvimento motor. Suporte alimentar com uso de sonda nasogástrica faz-se necessário em alguns casos, uma vez que há distúrbios de deglutição. Acompanhamento oftalmológico também é indicado (3).

Em relação ao prognóstico, deve-se lembrar que esta condição é letal e que os pacientes geralmente vão a óbito no primeiro ano de vida. Há relatos de casos com descrição de crianças que alcançaram até 3 anos de vida (2, 3, 9, 13).

A coexistência de malformações oculares e cerebrais deve estimular a investigação de uma miopatia, podendo levar ao diagnóstico da síndrome de Walker-Warburg. Alterações no exame neurológico, eletroneuromiografia e da creatina-quinase devem conduzir a uma biópsia muscular.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walker AE. Lissencephaly. Arch Neurology Psychol. 1942; 48: 13-29.
2. Donnai D, Farndon PA. Walker-Warburg syndrome (Warburg syndrome, HARD±E syndrome). Journal of Medical Genetics, 1996, 23:200-203.
3. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006, 1:29.



13-399_Síndrome de Walker-Warburg.pmd 188 28/06/2010, 19:04

4. Mostacciulo ML, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan CP. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a simple from the north-east Italy. Hum Genet; 1996; 97:277-279.
5. Greenberg CR, Jacobs HK, Nylen TE, Gibb M, Chodirker B, Moffatt M, Lacson A, Halliday W, Bernier F, El-Husseini A, Cameron A, Wrogemann K. Congenital hydrocephalus secondary to Walker-Warburg syndrome identified on the Manitoba Neonatal Screening Programme for Duchenne Muscular Dystrophy. J Med Genet 1992; 29:583-585.
6. Warburg M. The heterogeneity of microphtalmia in the mentally retarded. Birth Defects, 1971, 7(3):136-154.
7. Pagon RA, Chandler IW, Collie WR, et al. Hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele (HARD±E) syndrome: an autossomal recessive condition. Birth Defects 1978; 14(6B):233-241.
8. Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects. Taiwan J Obstet Gynecol 2008; 47(3):259-266.
9. Kanoff RJ, Curless RG, Petito C, Falcone S, Siatkowski M, Pegoraro E. Walker-Warburg Syndrome: Neurologic Features and Muscle Membrane Structure. Pediatric Neurology. 1998; 18:76-80.
10. Pratap A, Agrawal A, Tiwari A, Lakshmi R, Rajbanshi S. The Walker-Warburg syndrome with cleft lip and palate. Singapore Med J. 2007; 48(2):e66-67.
11. Reluwijk JV, Grewal PK, Salih MA, Bernabé DBV, McLaughlan JM, Michielse CB, Herrmann R, Hewitt JE, Steinbrecher A, Seidahmed MZ, Shaheed MM, Abomelha A, Brunner HG, Bokhoven HV, Voit T. Intragenic deletion in the LARGE gene causes walker-warburg syndrome. Hum Genet; 2007, 121:685-690.
12. Ferreira LG, Marie SK, Liu EC, Resende MBD, Carvalho MS, Scaff M, Reed UC. Dystrophin-glycoproteins associated in congenital muscular dystrophy – immunohistochemical analysis of 59 Brazilian cases. Arq Neuropsiquiatr, 2005, 63:791-800.
13. Prados B, Peña A, Cotarelo RP, Valero MC, Cruces J. Expressions of the Murine POMT1 gene in both the developing brain and adult muscle tissues and its relationship with clinical aspects of walker-warburg syndrome. The American Journal of Pathology, 2007; 170(5): 1659-1668.
14. Zaleski CG, Abdenour GE. Pediatric Case of the day. RadioGraphics; 1997; 17:1319-1323.
15. Vasconcelos MM, Guedes CR, Domingues RC, Vianna RNG, Sotero M, Vieira MM. Walker-Warburg Syndrome. Arq Neuropsiquiatr 1999; 57(3-A):672-677.
16. Greenberg CR, Jacobs HK, Nylen TE, Gibb M, Chodirker B, Moffatt M, Lacson A, Halliday W, Bernier F, El-Husseini A, Cameron A, Wrogemann K. Congenital hydrocephalus secondary to Walker-Warburg syndrome identified on the Manitoba Neonatal Screening Programme for Duchenne Muscular Dystrophy. J Med Genet 1992; 29:583-585.
17. Asano Y, Minagawa K, Okuda A, Matsui T, Ando K, Kondo-Iida E, Kobayashi O, Toda T, Nonaka I, Tanizawa T. A case of Walker-Warburg syndrome. Brain & Development. 2000; 22:454-457.

✉ Endereço para correspondência:
**Richard Khan**
Hospital Universitário da ULBRA
Av. Farroupilha, 8001
92425-900 – Canoas, RS – Brasil
petleskh@yahoo.com

Recebido: 16/5/2009 – Aprovado: 2/7/2009



13-399_Síndrome de Walker-Warburg.pmd 189 28/06/2010, 19:04