

# SÍNDROME DE PERLMAN: CORRELAÇÕES ENTRE MUTAÇÃO GENÉTICA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E PROGNÓSTICO DE SOBREVIVÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Vinnicius de Sousa, Kaique de Souza Gomes, Arthur Alves Costa Cordeiro, Igor Rodrigues Suassuna, João Vinicius de Almeida Araújo Júnior, Márcio Mágnio Macedo de Azevedo, Mateus Gomes de Lira, Matheus de Pontes Medeiros, Moisés Venicius Albuquerque Leal, Tarcísio da Nóbrega Toscano de Brito Carneiro

## REVISÃO

### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Perlman, também conhecida como nefroblastomatose perinatal, é uma condição genética rara, de acometimento multissistêmico e com herança autossômica recessiva. **Objetivos:** descrever, através de revisão sistemática de seis publicações entre 2013 e 2024, o perfil genético, epidemiológico, as manifestações clínicas e o manejo terapêutico da Síndrome de Perlman e buscar correlação genótipo-fenótipo dessa condição, além de correlação entre mutação e tempo de sobrevida. **Metodologia:** A revisão selecionou seis artigos viáveis a partir dos critérios de inclusão e de exclusão pré-definidos e da equação de descritores —Perman Syndrome|| AND —DIS3L2|| na base de dados PubMed, Cochrane e BVS, totalizando cinco relatos de casos, uma série de casos. Foi realizada extração de dados através de formulário padronizado para coleta de variáveis. Em seguida foi realizada análise estatística de variáveis quantitativas e qualitativas, através do cálculo de tendência central, mediana e frequência. **Resultados e discussão:** A análise dos casos selecionados mostrou predominância no grupo geral do sexo feminino e raça branca, como também no grupo com mutação homocigótica. Além disso, evidenciou maior prevalência de pacientes com mutação homocigótica, em relação a mutação heterocigótica. No que diz respeito ao prognóstico, pacientes com mutação homocigótica tiveram sobrevida consideravelmente reduzida em comparação com grupo de pacientes com mutação heterocigótica. **Conclusão:** A análise dos casos selecionados corrobora com a literatura, evidenciando o quadro clínico bastante variado, tempo de sobrevida baixo e, apesar das limitações enfrentadas nesta revisão sistemática, o presente estudo contribui para melhor entendimento da síndrome e fomenta a necessidade da pesquisa contínua acerca desta condição rara, visando melhor entendimento e melhor abordagem terapêutica a fim de aumentar o tempo de sobrevida, bem como a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

**Palavras-chave:** Síndrome de Perlman; DIS3L2; Nefroblastomatose.

# PERLMAN SYNDROME: CORRELATIONS BETWEEN GENETIC MUTATION, CLINICAL MANIFESTATIONS AND SURVIVAL PROGNOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Perlman Syndrome, also known as perinatal nephroblastomatosis, is a rare genetic condition with multisystem involvement and autosomal recessive inheritance. **Objectives:** To describe, through a systematic review of six publications between 2013 and 2024, the genetic profile, epidemiology, clinical manifestations, and therapeutic management of Perlman Syndrome and to seek genotype-phenotype correlation of this condition, as well as correlation between mutation and survival time. **Methodology:** The review selected six viable articles based on pre-defined inclusion and exclusion criteria and the descriptor equation "Perman Syndrome" AND "DIS3L2" in PubMed, Cochrane, and BVS databases, totaling five case reports and one case series. Data extraction was performed using a standardized form for variable collection. Subsequently, statistical analysis of quantitative and qualitative variables was conducted through calculation of central tendency, median, and frequency. **Results and discussion:** The analysis of the selected cases showed a predominance of females and white race in the general group, as well as in the group with homozygous mutation. Furthermore, it evidenced a higher prevalence of patients with homozygous mutation compared to heterozygous mutation. Regarding the prognosis, patients with homozygous mutation had significantly reduced survival compared to the group of patients with heterozygous mutation. **Conclusion:** The analysis of the selected cases corroborates with the literature, highlighting a highly varied clinical picture, low survival time, and, despite the limitations faced in this systematic review, the present study contributes to a better understanding of the syndrome and underscores the need for ongoing research into this rare condition, aiming to improve understanding and therapeutic approaches in order to increase survival time and enhance the quality of life of affected patients.

**Keywords:** Perlman Syndrome; DIS3L2, nephroblastomatosis.

**Instituição afiliada** – Universidade Federal de Campina Grande

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Agosto de 2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.148>

**Autor correspondente:** *Vinnicius de souza*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Perlman(SP) é uma condição rara, com herança autossômica recessiva, mas com baixo grau de consanguinidade nos casos relatados, que cursa com excesso de crescimento, além de múltiplas anomalias congênitas. A síndrome apresenta uma série de características que podem ser agrupadas em diferentes categorias.

Estas incluem achados pré-natais, como polidrâmio, macrosomia, nefromegalia pré natal e ascite fetal, características clínicas ao nascimento, como peso excessivo, macrocefalia, nefromegalia, hepatomegalia, distensão abdominal, hipotonia e criptorquidismo, e dismorfologias faciais, incluindo ponte nasal larga e deprimida, lábio superior evertido, olhos profundos, orelhas de inserção baixa, testa proeminente, microretrognatia, rosto redondo e volumoso e dobra epicântica. Ademais, a síndrome de Perlman está associada a comorbidades, como nefroblastomatose, tumor de Wilms e hiperplasia das ilhotas de Langerhans. (Perlman, 1973; Neri, 1984; Alessandri, 2008).

A suspeição é gerada através da avaliação clínica com a observação das alterações antes descritas, porém a confirmação se dá pela análise genética do Exoma que pode confirmar mutações nos genes relacionados à síndrome, como o gene DIS3L2. (Austin, 2012; Neri, 2013).

O tratamento geralmente é de suporte, visando mitigar complicações pelas alterações clínicas associadas, entretanto o prognóstico é desfavorável, principalmente no período neonatal, por insuficiência respiratória progressiva ou sepse. (Piccione, 2005; Soma, 2017). Dessa forma, faz-se necessário a ampliação de estudos que descrevam essa patologia e a forma em que se apresentou enriquecendo as bases dados que possam contribuir para a elaboração de protocolos específicos que propiciem o estabelecimento do diagnóstico precoce acarretando a introdução do tratamento no início da doença, sempre objetivando melhor qualidade de vida para o paciente acometido, como também menor taxa de letalidade entre os indivíduos com Síndrome de Perlman.

A Síndrome de Perlman é uma condição clínica extremamente rara, cuja prevalência limitada dificulta a compreensão abrangente de suas características clínicas e o desenvolvimento de protocolos de tratamento eficazes. A escassez de literatura sobre essa síndrome ressalta a necessidade premente de conduzir estudos aprofundados que visem preencher essa lacuna de conhecimento, fornecendo uma base sólida para a prática clínica e aprimorando os cuidados prestados a pacientes afetados. Além disso, a natureza complexa da Síndrome de Perlman requer uma abordagem multidisciplinar que integre várias especialidades médicas e terapêuticas. A otimização desses cuidados multidisciplinares é crucial para orientar equipes médicas e de saúde na implementação de estratégias terapêuticas abrangentes, visando não apenas a sobrevivência, mas também a melhoria considerável da qualidade de vida desses pacientes.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de revisão sistemática da literatura sobre Síndrome de Perlman com o objetivo de descrever perfil epidemiológico, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e terapêuticas disponíveis para essa afecção e sua relação com o tipo de mutação genética.

Esta revisão sistemática será realizada de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

## 2.2 Informações de Busca

Foi realizada uma busca abrangente e sistemática na base de dados eletrônica PubMed (Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), Cochrane e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Para a pesquisa, foi utilizado a equação de descritores “Perlman Syndrome” AND “DIS3L2”.

Após o resultado inicial, os artigos foram avaliados e selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. A seleção foi realizada por dois autores independentes. Eventuais divergências foram solucionadas após discussão e consenso com um terceiro autor.

De acordo com o título, com a possibilidade de acesso virtual, com o idioma e com o desenho do estudo, os artigos foram inicialmente pré-selecionados. Prosseguiu-se com a leitura dos resumos e, posteriormente com a leitura na íntegra dos trabalhos, além da comparação dos estudos entre ambas as bases de dados a fim de evitar duplicações. Durante todo o processo, os artigos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

## 2.3 Critérios de Elegibilidade

Critérios de Exclusão:

- Pacientes com Diagnóstico da SP sem documentação de mutação genética;
- 20
- Estudos de revisões bibliográficas e sistemáticas;
  - Publicações com dados clínicos inconsistentes ou irrelevantes;
  - Estudos sem determinação de metodologia clara, teses e dissertações e publicações com impossibilidade de acesso à publicação impressa ou online;
  - Artigos que não contribuam para o objetivo da revisão sistemática.

Critérios de Inclusão:

- Estudos com desenho de relato de caso ou série de casos;
- Estudos com pacientes com diagnóstico da SP, com confirmação através de sequenciamento de Exoma e documentação da mutação genética;
- Publicados em Inglês, Português ou Espanhol;
- Publicações ocorridas entre 2013 e 2024.

## 2.4 Extração de dados

As publicações foram submetidas a um formulário padronizado (Apêndice 1) com a identificação do estudo (título, autor, revista, ano de publicação, país e idioma),

características do estudo (desenho, número de pacientes e período do estudo) e perfil da amostra, bem como terapêutica instituída e intercorrências durante o seguimento clínico. O formulário foi testado previamente com três artigos aleatórios e pequenas alterações foram realizadas para melhor adequá-los à extração dos dados.

## **2.5 Período de Estudo**

A seleção e estudo dos artigos para elaboração da revisão sistemática ocorreram entre os meses de Janeiro de 2024 e Fevereiro de 2024.. O processamento e análise de dados coletados se consolidaram no mês seguinte, até a apresentação final dos resultados no mês de Abril de 2024.

## **2.6 Coleta de Dados**

Os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e sobre manejo terapêutico dos artigos selecionados foram coletados por dois pesquisadores e revisados por um terceiro, através de formulário padronizado, composto pela caracterização do desenho dos estudos e suas informações gerais, como já mencionado.

O formulário também inclui variáveis como o sexo, a etnia, a idade de diagnóstico da doença, o tempo de sobrevida do paciente, as manifestações clínicas no período analisado, os achados pré natais da doença, mutação documentada por sequenciamento de Exoma, antecedentes familiares de doenças genética e consanguinidade, fármacos utilizados, as alterações em exames laboratoriais no início da patologia, o número de internações hospitalares e medidas terapêuticas instituídas.

Tal formulário foi armazenado em pasta de arquivo específica, antes e depois de digitação e análise. Após o preenchimento, revisado rigorosamente para a checagem das informações coletadas. Além disso, para cada paciente a ser aplicado o formulário, foi atribuído um ID individual para melhor identificação de cada paciente e suas características, sendo este ID enumerado de P1...Pn, com 'n' o número de pacientes nos estudos selecionados para a pesquisa.

## **2.7 Processamento de Dados**

Os dados foram tabelados em planilha do software Excel - Pacote Microsoft Office, para Windows, também utilizado para análise estatística. Foi gerado um banco de dados definitivo. Eventuais discrepâncias, inconsistências ou ausência de informações, quando constatadas, foram sanadas com a consulta do prontuário ou das publicações envolvidas.

## **2.8 Análise estatística dos Dados**

As variáveis qualitativas e quantitativas coletadas, armazenadas em banco de dados, foram avaliadas estatisticamente por meio de cálculo de tendência central (média), mediana e frequência, para cada variável.

22

## **2.9 Conflitos de Interesse**

Declara-se que nenhum dos participantes (orientador, orientandas e avaliadores) que participaram deste estudo possuem vínculos, de qualquer âmbito, com empresas que possuam interesse econômico no resultado da pesquisa.

### **3 RESULTADOS e DISCUSSÃO**

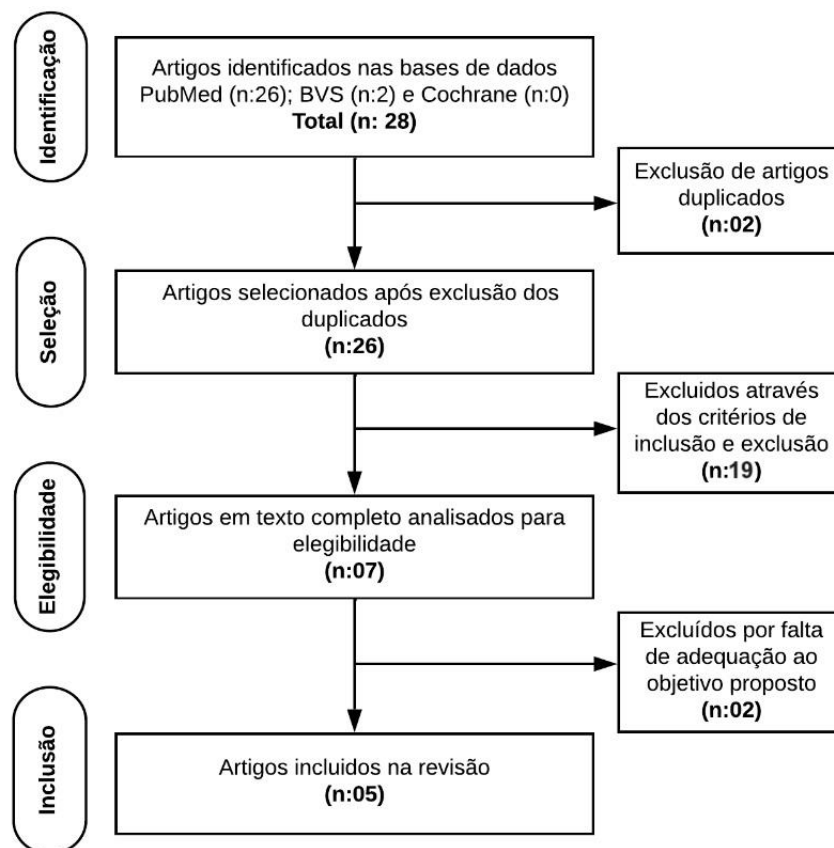
#### **3.1 Seleção de Estudos**

A pesquisa utilizou a equação de descritores “PERMAN SYNDROME” AND “DIS3L2” nas bases de dados PubMed, BVS e Cochrane, totalizando vinte e oito artigos, (PubMed n=26, BVS n=2, Cochrane n=0), que foram avaliados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão propostos. A base de dados Cochrane não retornou resultados.

Inicialmente, foram excluídos dois artigos por serem duplicados, tanto na base de dados BVS como PubMed. Em seguida, através dos critérios propostos, restaram sete estudos elegíveis, dezesseis sendo excluídos ou não incluídos por falta de adequação aos critérios pré estabelecidos.

Sete estudos selecionados foram submetidos a leitura na íntegra na busca por adequação ao objetivo proposto, inconsistência de dados. Dentre eles, dois artigos foram excluídos. Restando 5 estudos incluídos na revisão sistemática. (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Os autores, 2024.

### 3.2 Características dos estudos

Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2012 e 2023, todos eles incluindo pacientes com diagnóstico de Síndrome de Perlman, com confirmação genética através de sequenciamento de Exoma, e documentação da mutação.

A maioria dos estudos (n=4; 80%) apresenta seu desenho sob a estrutura de um relato de caso (Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023). Enquanto o estudo restante (n=1; 20%) corresponde a série de Casos (Astuti *et al.*, 2012). A série de casos descreveu o quadro e seguimento clínico de oito pacientes, de diversas nacionalidades, que obtiveram diagnóstico da SP com confirmação genética.

As características dos estudos selecionados para esta revisão sistemática estão resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Característica dos estudos selecionados



Autores	Ano de Publicação	País	Tamanho da Amostra	Desenho de Estudo
Higashimoto <i>et al.</i> ;	2013	Japão	1	Relato de Caso
Astuti <i>et al.</i> ;	2012	Inglaterra	8	Série de Casos
Soma <i>et all.</i> ,	2017	Japão	1	Relato de Caso
Friedman <i>et al.</i> ,	2023	EUA.	1	Relato de Caso
Al Ghadeer HA <i>et al.</i> ,	2023	EUA,	1	Relato de Caso

Fonte: Os autores, 2024.

### 3.3 Análise dos pacientes selecionados

Foram totalizados 12 pacientes, após análise dos estudos selecionados (Higahismoto *et al.*, 2013; Astuti *et al.*, 2012; Soma *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023;).

#### 3.3.1 Características Epidemiológicas

Os 12 pacientes estudados nos artigos selecionados têm predominância feminina (n=7; 58,3%), enquanto 5 pacientes masculinos (41,7%). Em relação à etnia/raça, 6 pacientes brancos/caucasianos (n=6; 50%), 2 pacientes pacientes amarelos (n=2; 16,67%), 2 pacientes pardos (n=2; 16,67%) e 2 pacientes sem informações no que corresponde a raça(n=2; 16,67%). No que tange à ancestralidade, a maioria dos pacientes são de origem holandesa (n=4; 33,34%), também foram estudados pacientes de origem japonesa (n=2; 16,67%) e paquistanesa (n=2; 16,67%), além de um paciente de origem saudita (n=1; 8,34%) e três pacientes sem informações encontradas.

No que diz respeito ao momento de diagnóstico, a maioria dos casos estudados não apresentaram informação precisa, cerca de oito pacientes. O paciente apresentando por Higashimoto *et al.*, (2013) teve diagnóstico confirmado apenas após seu óbito, aos 157 dias. Al Ghadeer *et al.*, em 2023, apresentou um paciente com diagnóstico realizado de forma antenatal, com 36 semanas, pela realização de amniocentese e exame genético da amostra. Friedman *et al.*, em 2023, mostrou um



diagnóstico aos 2 anos após avaliação genética da paciente que já apresentava diagnóstico de Tumor de Wilms. E, por fim, Soma *et al.*, em 2017, apresentou um caso com diagnóstico genético confirmatório tardio, aos 6 anos.

As características epidemiológicas dos artigos selecionados para esta revisão estão expostas na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Características epidemiológicas dos estudos selecionados

(continua)

Paciente	Estudo	Sexo	Nacionalidade	Idade do diagnóstico	Raça/Etnia
P1	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Masculino	Sl.	Sl.	Caucasiano.
P2	Astuti <i>et all.</i> , 2012	Masculino	Paquistanesa	Sl.	Sl.
P3	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Feminino	Paquistanesa	Sl.	Pardo.
P4	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Masculino	Holandesa	Sl.	Caucasiano
P5	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Feminino	Holandesa	Sl.	Caucasiano
P6	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Feminino	Holandesa	Sl.	Caucasiano
P7	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Feminino	Holandesa	Sl.	Caucasiano
P8	Astuti <i>et all.</i> , 2012	Feminino	Sl.	Sl.	Caucasiano
P9	Higahismoto <i>et all.</i> , 2013	Masculino	Japonesa	Após Óbito (157 dias)	Amarelo

Tabela 2 – Características epidemiológicas dos estudos selecionados

(conclusão)

P10	Soma <i>et al.</i> , 2017	Feminino	Japonesa	6 anos.	Amarelo
P11	Friedman <i>et</i>	Masculino	Sl.	2 anos.	Sl.

	<i>al.</i> , 2023				
P12	Al Ghadeer HA <i>et al.</i> , 2023	Feminino	Saudita	Antenatal (36 semanas)	Parda.

Fonte: Os autores, 2024.

Nota: SI - Sem informações.

### 3.3.2 Características Genéticas

Quando avaliada as características genéticas em cada caso estudado, foi possível observar que, a maioria dos casos são de Deleção Homozigótica (n=8; 66,67%), enquanto mutação heterozigótica (n=4; 33,33%).

Apenas um paciente apresentou deleção homozigótica do exon 6, representando 12,5% dos pacientes com mutação homozigótica, outro paciente apresentou mutação homozigótica do DIS3L2 desconhecida, representando 12,5%, enquanto o restante dos pacientes com mutação homozigótica, apresentou alteração no éxon 9, do tipo deleção, representando 75% dos pacientes com mutação homozigótica.

Dos pacientes, um deles apresentou mutação heterozigótica do éxon 9 do tipo deleção, um paciente apresentou mutação heterozigótica missense, em outro paciente foi documentado mutação heterozigótica nonsense e também foi documentado mutação heterozigótica desconhecida em outro paciente. As mutações documentadas através de sequenciamento de exoma estão expostas, de acordo com a identificação atribuída a cada paciente do estudo, no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Mutações genéticas identificadas em cada paciente relatado

ID	Estudo	Mutação
P1	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção heterozigótica do éxon 9 (c.951-?_1124+?del); c.1466G>A
P2	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 6 (c.367-

		41553_602+409)
P3	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 9 (c.951-?_1124+?del)
P4	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 9
P5	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 9 (c.951-?_1124+?del)
P6	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 9
P7	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Deleção homozigótica do éxon 9 (c.951-?_1124+?del)
P8	Astuti <i>et al.</i> , 2012	Mutação heterozigótica desconhecida
P9	Higahismoto <i>et al.</i> , 2013	Deleção homozigótica do éxon 9
P10	Soma <i>et al.</i> , 2017	Mutação heterozigótica tipo missense
P11	Friedman <i>et al.</i> , 2023	Mutação heterozigótica tipo nonsense
P12	Al Ghadeer HA <i>et al.</i> , 2023	Deleção homozigótica no DIS3L2 não especificada

Fonte: Os autores, 2024.

### 3.3.3 Características Clínicas

Em relação ao quadro clínico nos casos relatados, Astuti *et al.* que descreveram uma série composta por 8 casos de síndrome de Perlman analisaram 7 manifestações, ao passo que os outros estudos mostraram informações adicionais (Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023).

Nessa perspectiva, o acometimento mais prevalente, levando em consideração todos os casos, foi a displasia renal (n: 11; 91,66%). Nesse relato, descreve-se como displasia renal todas as alterações que compreendem esse órgão, como a nefromegalia com ou sem nefroblastomatose. As outras manifestações relatadas, incluem macrossomia (n:8; 66,66%), atraso de desenvolvimento (n: 7; 58,33%), tumor de Wilms (n:6; 50%) e hipoglicemia (n:4; 41,66%). Ademais, no que se refere as dismorfias faciais, Astuti *et al.* caracterizaram 3 dismorfias faciais mais prevalentes em seu estudo. Dessa forma, analisamos essas características em todos os casos relatados, o que trouxe uma estimativa de 83,3% dos pacientes com características faciais singulares, as quais: ponte nasal larga e/ou deprimida (n: 10; 83,33%), orelhas de implantação baixa (n: 7; 58,33%),

lábio superior evertido (n: 7; 58,33%). Além disso, os achados pré-natais de macrossomia fetal (n: 8; 66,66%) e polidrâmnio (n: 7; 41,66%) também foram descritos na amostra completa (Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023).

Foi possível analisar a incidência dessas manifestações levando em conta o tipo de mutação dos pacientes. Nesse plano, os pacientes com mutação homozigótica (n:8) apresentaram a seguinte percentagem de cada sintoma analisado: displasia renal (n: 7/11; 63,66%), tumor de Wilms (n: 3/6; 50%), macrossomia (n:6/9; 66,66%), atraso de desenvolvimento (n: 4/7; 57,14%) e hipoglicemia (n:3/5; 60%), dismorfias faciais (n: 8/10; 80%) sendo ponte nasal larga e/ou deprimida (n: 8/10; 80%), orelhas de implantação baixa (n: 5/7; 71,42%), lábio superior evertido (n: 5/7; 71,42%), macrossomia fetal (n: 5/8; 66,66%) e polidrâmnio (n: 4/5; 80%). Já os pacientes com mutação heterozigótica (n:4) apresentaram: displasia renal (n: 4/11; 36,34%), tumor de Wilms (n: 3/6; 50%), macrossomia (n:3/9; 33,34%), atraso de desenvolvimento (n: 3/7; 42,86%) e hipoglicemia (n:2/5; 40%), dismorfias faciais (n: 2/10; 20%) sendo ponte nasal larga e/ou deprimida (n: 2/10; 20%), orelhas de implantação baixa (n: 2/7; 28,58%), lábio superior evertido (n: 2/7; 28,58%), macrossomia fetal (n: 3/8; 33,34%) e polidrâmnio (n: 1/5; 20%) (Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023).

Além desse conjunto de características observadas na amostra completa, 4 estudos detalharam seus relatos de forma que manifestações adicionais à síndrome de Perlman foram analisadas. Nesse sentido, o paciente relatado por Higashimoto *et al.*, apresentou também micropênis, criptorquidia, colestase, distúrbio de coagulação, crise adrenal recorrente e visceromegalia. Nesse estudo, a colestase foi o maior objeto de investigação por ser uma manifestação atípica nessa população. (Higashimoto *et al.*, 2013)

Em Soma *et al.*, além do já exposto, foram destacadas, atrofia cerebral, convulsões mioclônicas generalizadas, tórax hipoplásico e hipotonia muscular. No caso relatado por Friedman *et al.* o paciente foi diagnosticado concomitantemente com cutis marmorata telangiectatica congenita contudo sem associação genética à síndrome de Perlman. Al Ghadeer HA *et al.* relataram comunicação interventricular, persistência canal arterial, sopro sistólico como parte do quadro clínico do paciente. As

Características clínicas estão evidenciadas, de acordo com a identificação atribuída a cada paciente do estudo e seu tipo mutação correspondente, na **Tabela 3**.

Na **Tabela 4** estão expostas as porcentagens das manifestações clínicas que acometem cada paciente com sua identificação correspondente.

Tabela 3 – Características clínicas apresentadas nos pacientes selecionados

Paciente	Mutação Genética	Polidrâmio	Macrossomia fetal	Atraso de desenvolvimento	Displasia renal	Tumor de Wilms	Dismorfias faciais	Hipoglicemia	Características únicas
P1	Mutação homozigótica	-	+	+	-	-	+	-	SI
P2	Mutação homozigótica	-	+	-	+	-	+	-	SI
P3	Mutação homozigótica	+	-	-	+	-	+	+	SI
P4	Mutação homozigótica	+	+	+	+	-	+	+	SI
P5	Mutação homozigótica	-	+	+	+	+	+	-	SI
P6	Mutação homozigótica	+	-	+	+	+	+	-	SI
P7	Mutação heterozigótica	-	+	+	+	+	-	-	SI
P8	Mutação heterozigótica	+	+	+	+	+	+	-	SI
P9	Mutação homozigótica	-	-	-	+	-	+	-	Micropênis, criptorquidia, colestase, distúrbio de coagulação, crise adrenal recorrente, sepse, visceromegalia
P10	Mutação heterozigótica	-	+	+	+	-	+	+	Atrofia cerebral leve, convulsões mioclônicas generalizadas

P11	Mutação heterozigótica	-	-	-	+	+	-	+	Cutis Marmorata Telangiectatica Congênita
P12	Mutação homozigótica	+	+	-	+	+	+	+	Comunicação interventricular, persistência canal arterial, sopro sistólico.

Fonte: Os autores, 2024.

Tabela 4 – Frequência de manifestações clínicas nos pacientes relatados

Manifestações clínicas	% dos pacientes acometidos	% de pacientes acometidos tendo mutação homozigótica	% de pacientes acometidos tendo mutação heterozigótica
Polidrâmnio	5/12 - 41,6%	4/5 - 80%	1/5 - 20%
Macrossomia fetal	8/12 - 66,6%	5/8 - 62,5%	3/8 - 37,5
Macrossomia	9/12 - 75%	6/9 - 66,6%	3/9 - 33,4%
Hipoglicemia	5/12 - 41,6%	3/5 - 60%	2/5 - 40%
Displasia renal	11/12 - 91,6%	7/11 - 63,6%	4/11 - 33,3%
Tumor de Wilms	6/12 - 50%	3/6 - 50%	3/6 - 50%
Dismorfologias faciais	10/12 - 83,3%	8/10 - 80%	2/10 - 20%
<i>Ponte nasal larga e/ou deprimida</i>	10/12 - 83,3%	8/10 - 80%	2/10 - 20%
<i>Lábio superior em forma de V evertido</i>	7/12 - 58,3%	5/7 - 71,4%	2/7 - 28,6%
<i>Orelhas de inserção baixa</i>	7/12 - 58,3%	5/7 - 71,4%	2/7 - 28,6%



Fonte: Os autores, 2024.

Nota: número de casos - porcentagem

### 3.3.4 Terapêuticas instituídas.

Em todos os casos estudados foram adotadas medidas de abordagem multidisciplinar de suporte, sem proposta curativa, haja vista indisponibilidade de terapia específica modificadora da doença.

Entre as medidas de suporte instituídas, de forma individualizada, foram observadas suporte de oxigênio, suporte nutricional específico, fisioterapia respiratória, cirurgia oncológica paliativa, medidas de gastrostomia ( Astuti *et al.*,2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer *et al.*, 2023).

### 3.3.5 Avaliação de sobrevida nos casos selecionados.

Em uma análise de tempo de sobrevida, foi visto que um dos pacientes, P8 relatado por Astuti *et al.*,(2012), teve sobrevida superior a 10 anos, que encontrava-se com 14 anos, no momento do estudo. Soma *et al.*, (2017) e Friedman *et al.*, (2023) também relataram pacientes vivos no momento do estudo, com 6 e 2 anos, respectivamente. Além disso, a oitava paciente relatada por Astuti *et al.*, (2012) também estava viva no momento do estudo.

Das pacientes com óbito já registrado no momento do estudo, as pacientes P3 e P4 relatadas por Astuti *et al.*, (2012) apresentaram a menor sobrevida, com apenas 1 dia de vida. O maior tempo de sobrevida também foi relatada por Astuti *et al.*, (2012), com 3 anos e meio de vida.

A média de tempo de vida das pacientes com óbito já documentado é de 6 meses e 4 dias. A mediana é de 5 meses e 28 dias. As informações referentes ao tempo de sobrevida de todos os pacientes analisados estão registradas no **Quadro 2**, abaixo.

Quadro 2 – Tempo de sobrevivência dos pacientes com diagnóstico de SP

(continua)

Paciente ID	Estudo	Tempo de sobrevivência
P1	Astuti et al., 2012	3,5 anos
P2	Astuti et al., 2012	2 meses
P3	Astuti et al., 2012	1 dia
P4	Astuti et al., 2012	1 dia
P5	Astuti et al., 2012	8 meses

Quadro 2 – Tempo de sobrevivência dos pacientes com diagnóstico de SP

(conclusão

P6	Astuti et al., 2012	9 meses
P7	Astuti et al., 2012	Vivo aos 14 anos
P8	Astuti et al., 2012	Diagnóstico na 30ª semana de gestação. Sem informações de óbito.
P9	Higahismoto et al., 2013	5 meses e 25 dias
P10	Soma et al., 2017	Vivo aos 6 anos
P11	Friedman et al., 2023	Vivo aos 2 anos
P12	Al Ghadeer HA et al., 2023	6 meses

Fonte: Os autores, 2024.

### 3.4 Discussão

A síndrome de Perlman é uma condição incomum de herança autossômica recessiva, embora apresente um baixo índice de consanguinidade nos casos relatados. Ela se caracteriza pelo crescimento excessivo e múltiplas anomalias congênitas. A síndrome exibe diversas características agrupadas em diferentes categorias. Entre elas, estão os achados pré-natais, como polidrâmio, macrosomia, nefromegalia pré-natal e ascite fetal; as características clínicas ao nascimento, como peso elevado, macrocefalia, nefromegalia, hepatomegalia, distensão abdominal, hipotonia e criptorquidismo; e as dismorfias faciais, que incluem ponte nasal larga e deprimida, lábio superior evertido, olhos profundos, orelhas de inserção baixa, testa proeminente, microretrognatia, rosto redondo e volumoso, e dobra epicântica. Além disso, a síndrome de Perlman está associada a condições patológicas como nefroblastomatose, tumor de Wilms e hiperplasia das ilhotas de Langerhans (Perlman, 1973; Neri, 1984; Alessandrini 2008).

No presente estudo, foram observados, através de revisão sistemática, casos

selecionados de crianças diagnosticadas com SP, com mutação confirmada através do exame de sequenciamento de exoma, com o objetivo de correlacionar tal mutação observada com o perfil epidemiológico, achados clínicos observados, grau de acometimento e tempo de sobrevida. Devido à escassez de estudos, optou-se pela inclusão de relatos e séries de casos durante a seleção dos artigos, apesar da credibilidade e do grau de confiança dos dados serem inferiores aos de estudos clínicos randomizados. Nesta pesquisa foram selecionados 5 estudos: 4 relatos de caso e 1 série de casos que relatou 8 pacientes, totalizando 12 pacientes.

Em relação ao perfil epidemiológico, houve predominância do sexo feminino, de etnia branca. Sendo necessário, porém, atentar para o reduzido número de publicações em populações não caucasianas, o que não permite uma análise fidedigna da distribuição da doença por etnia.

A análise das características genéticas dos pacientes com Síndrome de Perlman revelou uma diferença significativa na distribuição entre mutações homozigóticas e heterozigóticas. Nesse contexto, aproximadamente 66,67% dos casos apresentaram deleções homozigóticas, indicando uma predominância significativa desse tipo de mutação na etiologia da síndrome. Além disso, dessas deleções, cerca de 75% foram localizadas no éxon 9 do gene em questão, sugerindo a possibilidade de uma região genômica crítica associada à manifestação fenotípica da síndrome (Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023).

Por outro lado, as mutações heterozigóticas foram identificadas em cerca de 33,33% dos casos analisados (Astuti *et al.*, 2012; Soma *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2023). Essas mutações heterozigóticas abrangeram uma variedade de tipos, incluindo deleções, mutações missense e nonsense, o que destaca a complexidade genética subjacente à síndrome de Perlman. A presença de uma gama diversificada de mutações heterozigóticas evidencia a heterogeneidade genética da condição, sugerindo que diferentes alterações genéticas podem contribuir para a manifestação clínica variada observada nos pacientes afetados.

Todavia, é importante reconhecer as limitações inerentes a essa análise, como o tamanho relativamente pequeno da amostra e a falta de informações detalhadas sobre o impacto funcional específico das mutações identificadas. As porcentagens destacadas ressaltam a distribuição desigual entre deleções homozigóticas e mutações

heterozigóticas na população estudada, fornecendo uma maior percepção sobre a complexidade genética da síndrome de Perlman. Esses achados enfatizam a necessidade contínua de investigações aprofundadas para elucidar completamente a base genética da síndrome e, assim, desenvolver estratégias terapêuticas direcionadas.

É importante salientar, após discutidas as características genéticas dos pacientes apresentados, a frequência de sexo e etnia por mutação genética apresentada (**Quadro 3**). Em relação às mutações homozigóticas, o sexo mais prevalente também foi o feminino, com frequência percentual de 62,5%, e etnia caucasiana, com frequência percentual de 87,5%. Ambos resultados mostram concordância com o sexo e etnia mais prevalentes no grupo geral de pacientes.

Em relação à mutação heterozigótica, não houve diferença de prevalência entre os sexos, ambos com 50%, além de um percentual mais baixo de pacientes caucasianos, apresentando 50%.

Quadro 3 – Características epidemiológicas divididas por tipo de mutação

Mutação	Sexo	Raça/Etnia mais frequente
Homozigótica	Feminino (n=5; 62,5%)	Caucasiano (n=4; 50%)
Heterozigótica	Feminino (n=2; 50%) e Masculino (n=2; 50%)	Caucasiano (n=2; 50%).

Fonte: Os autores, 2024.

Esses resultados mostram uma concordância notável com o sexo e a etnia mais prevalentes no grupo geral de pacientes. No entanto, é importante notar que os resultados referentes à mutação heterozigótica indicam uma distribuição igualitária entre os sexos e uma proporção mais baixa de pacientes caucasianos em comparação com os pacientes homozigóticos. Entretanto, é importante reconhecer que a análise apresentada tem suas limitações inerentes. Uma das limitações é a falta de um tamanho amostral maior, visto que o estudo analisou um número restrito de pacientes. Isso pode impactar a generalização dos resultados para uma população mais ampla.

Ao considerar a influência do genótipo nas características clínicas, observa-se que os pacientes com deleção homozigótica tendem a apresentar uma incidência mais alta de algumas manifestações clínicas em comparação com os heterozigóticos. Por exemplo, os pacientes homozigóticos demonstraram uma prevalência mais elevada de

displasia renal, macrossomia e dismorfias faciais. Essas diferenças sugerem uma associação entre o tipo de mutação genética e a expressão fenotípica da síndrome, embora a relação exata entre genótipo e fenótipo possa ser complexa e multifacetada.

Contudo, a interpretação dos resultados apresentados deve levar em consideração a distribuição desigual de pacientes homozigóticos e heterozigóticos. A presença de uma maioria de um tipo de mutação pode influenciar a prevalência aparente de certos sintomas ou características clínicas na amostra, levando a conclusões imprecisas.

Na análise das manifestações clínicas dos pacientes, constata-se que a displasia renal é a manifestação mais prevalente da síndrome de Perlman, afetando a grande maioria dos pacientes, com uma incidência de 91,66%. Observa-se que pacientes com mutação homozigótica apresentam uma incidência mais elevada de displasia renal em comparação com aqueles com mutação heterozigótica, com taxas de incidência de 63,66% e 36,34%, respectivamente (Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2016; Friedman *et al.*, 2023; Al Ghadeer HA *et al.*, 2023).

Além disso, o tumor de Wilms, considerado uma complicação comum da displasia renal nesses pacientes, também mostra uma incidência importante, afetando 50% dos pacientes com mutação homozigótica e 50% dos pacientes com mutação heterozigótica. Essa incidência de displasia renal e/ou tumor de Wilms destaca a importância do monitoramento regular desses pacientes para detecção precoce e intervenção terapêutica, especialmente considerando o potencial impacto adverso do tumor de Wilms na sobrevivência e na qualidade de vida desses pacientes.

A macrossomia, caracterizada pelo aumento anormal do tamanho corporal, foi observada em 66,66% dos casos. Essa característica sugere um crescimento excessivo e anormal do feto durante o desenvolvimento pré-natal, o que pode ter implicações cruciais para o parto e a saúde neonatal dos pacientes com síndrome de Perlman.

O atraso de desenvolvimento, incluindo marcos motores, cognitivos e linguísticos, foi observado em 58,33% dos casos. Essa manifestação reflete as complexidades neurológicas associadas à síndrome de Perlman e destaca a necessidade de intervenções precoces e terapias de suporte para maximizar o potencial de desenvolvimento desses pacientes.

A hipoglicemia, caracterizada pela baixa concentração de glicose no sangue, foi

observada em 41,66% dos casos. Essa manifestação pode resultar de disfunções da ilhotas de Langerhans associadas à síndrome de Perlman e destaca a necessidade de monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose e intervenções oportunas para evitar complicações graves.

Além das características clínicas principais, alguns estudos identificaram manifestações adicionais associadas à síndrome de Perlman, como micropênis, criptorquidia, colestase, distúrbios de coagulação, atrofia cerebral, convulsões mioclônicas, entre outros. Essas manifestações adicionais ampliam a complexidade da síndrome e ressaltam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no diagnóstico e manejo desses pacientes.

A compreensão das características clínicas e da correlação com o tipo de mutação genética na síndrome de Perlman tem implicações relevantes para o diagnóstico, manejo clínico e aconselhamento genético desses pacientes. O reconhecimento precoce dos sintomas e a identificação de mutações específicas podem permitir intervenções terapêuticas direcionadas e personalizadas, visando melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa síndrome rara e complexa.

Nos casos estudados, foi adotada uma abordagem multidisciplinar de suporte, pois não havia uma terapia específica modificadora da doença disponível para propor uma cura. Entre as medidas de suporte instituídas de forma individualizada, destacam-se o suporte de oxigênio, suporte nutricional específico, fisioterapia respiratória, cirurgia oncológica paliativa e medidas de gastrostomia. Essas medidas foram observadas nos estudos de Astuti *et al.*, 2012; Higashimoto *et al.*, 2013; Soma *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2023; e Al Ghadeer *et al.*, 2023. Essa abordagem multidisciplinar de suporte busca melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir sintomas e complicações associadas à doença, e proporcionar conforto e cuidado integral. No entanto, é importante ressaltar que essas medidas não visam a cura da doença em si, mas sim o suporte e o gerenciamento dos sintomas e da progressão da condição. Portanto, por serem medidas gerais de suporte, não houve diferenças significativas entre tratamento para pacientes com mutações homozigóticas ou heterozigóticas.

A análise do tempo de sobrevida dos pacientes com Síndrome de Perlman (SP) revela uma ampla variação nos resultados, destacando a complexidade e

heterogeneidade dessa condição genética rara. Os dados mostram que alguns pacientes conseguiram alcançar idades mais avançadas, com destaque para o paciente P8 relatado por Astuti *et al.* (2012), que estava vivo aos 14 anos no momento do estudo, indicando uma sobrevida superior a 10 anos. Além disso, Soma *et al.* (2017) e Friedman *et al.* (2023) também mencionaram pacientes vivos no momento do estudo, com idades de 6 anos e 2 anos, respectivamente. Isso sugere uma variabilidade considerável no curso clínico e na expectativa de vida dos pacientes com SP.

Por outro lado, é importante notar que alguns pacientes apresentaram uma sobrevida bastante reduzida, como os pacientes P3 e P4 relatados por Astuti *et al.* (2012), que sobreviveram apenas 1 dia. Essa variação extrema nos resultados reflete a gravidade da Síndrome de Perlman e destaca a necessidade de uma abordagem individualizada e multidisciplinar no manejo desses pacientes.

A média de tempo de vida dos pacientes com óbito registrado no momento do estudo foi de 6 meses e 4 dias, enquanto a mediana foi de 5 meses e 28 dias. Esses números ilustram a alta mortalidade associada à SP e ressaltam os desafios clínicos enfrentados no tratamento e cuidado desses pacientes. A compreensão desses dados é crucial para orientar estratégias de manejo e suporte adequado, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes com Síndrome de Perlman.

A análise do tempo de sobrevivência dos pacientes com Síndrome de Perlman em relação ao tipo de mutação genética, homocigótica ou heterocigótica, revela algumas tendências interessantes. Notavelmente, os pacientes com mutação homocigótica tendem a apresentar um tempo de sobrevivência mais curto em comparação com aqueles com mutação heterocigótica. No grupo de pacientes com mutação homocigótica, um paciente foi relatado por Astuti *et al.*, sobreviveu por 14 anos, elevando consideravelmente a média de sobrevida neste grupo, entretanto, ao observar o menor tempo de sobrevivência e a mediana de tempo de sobrevivência, foi possível constatar que a maior parte dos pacientes relatados teve sobrevida menor que 9 meses de idade. Em um grupo de pacientes com mutações heterocigóticas, mesmo que com amostra reduzida, foi possível observar um tempo de sobrevida significativamente maior, em que dos 3 pacientes relatados, 3 continuavam vivos no momento do estudo, com o maior tempo de sobrevida de 6 anos.

Tal análise sugere que a gravidade da condição pode estar associada à presença



de mutações homozigóticas, levando a um curso clínico mais desafiador e uma maior fragilidade no prognóstico dos pacientes. As informações de sobrevida divididas por tipo de mutação estão dispostas no **Quadro 4**.

Quadro 4 – Informações de prognósticos divididas por mutação

Mutação	Maior sobrevida	Menor sobrevida	Média de Sobrevida	Mediana de tempo de sobrevida
Homozigótica	Vivo aos 14 anos (P7)	1 dia (P3 e P4)	2 anos e 9 meses	5 meses e 27 dias
Heterozigótica	6 anos (P10)	2 anos (P11)	3 anos e 9 meses.	3 anos e 6 meses

Fonte: Os Autores, 2024.

Vale ressaltar que tal análise ainda mostra limitações importantes pelo número amostral limitado, impossibilitando uma generalização. O número relativamente pequeno de pacientes com informações detalhadas sobre tempo de sobrevida pode limitar a generalização dos resultados e a robustez das conclusões. Portanto, são necessários estudos futuros com amostras maiores, dados mais completos e análises mais detalhadas para melhor compreender o prognóstico e os fatores que influenciam a sobrevida dos pacientes com SP.

#### 4 CONCLUSÃO

A síndrome de Perlman é uma condição genética rara e complexa que apresenta uma série de desafios no seu diagnóstico, manejo clínico e prognóstico. Nesta revisão sistemática de 5 artigos, com o total de 12 pacientes, foi demonstrado através de análise detalhada das características genéticas e clínicas dos pacientes com essa síndrome revelou uma predominância de mutações homozigóticas, principalmente localizadas no éxon 9 do gene associado à doença. Isso sugere uma possível região genômica crítica envolvida na manifestação fenotípica da síndrome, embora a heterogeneidade genética também seja evidente, com uma variedade de mutações heterozigóticas identificadas.

Além disso, através de análise de dados epidemiológicos, foi observado

predominância do sexo feminino e de etnia caucasiana, tanto no grupo geral de pacientes, como no recorte dos pacientes com mutação homozigótica.

No que diz respeito às características clínicas, a displasia renal foi a manifestação mais prevalente, seguida por outras manifestações como macrossomia, atraso de desenvolvimento, hipoglicemia e complicações como tumor de Wilms. Essa variedade de manifestações clínicas reflete a complexidade da síndrome de Perlman e destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo desses pacientes.

A análise do tempo de sobrevida revelou uma grande variabilidade nos resultados, com alguns pacientes alcançando idades mais avançadas, enquanto outros apresentaram uma sobrevida bastante reduzida. A relação entre o tipo de mutação genética e o tempo de sobrevida sugere que pacientes com mutações homozigóticas tendem a ter um prognóstico mais desafiador em comparação com aqueles com mutações heterozigóticas, embora sejam necessários estudos adicionais para uma compreensão mais abrangente dessas relações.

Em suma, a síndrome de Perlman representa uma condição genética complexa e multifacetada, exigindo uma abordagem individualizada e multidisciplinar no seu manejo. A compreensão dos aspectos genéticos, clínicos e prognósticos é fundamental para oferecer cuidados adequados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa síndrome rara e desafiadora. O progresso contínuo na pesquisa e o compartilhamento de informações são cruciais para avançar no conhecimento e no tratamento dessa condição. Nessa perspectiva, o presente estudo, apesar das limitações enfrentadas no número amostral baixo e dificuldade na padronização de informações dos diferentes estudos, contribui para compreender melhor a condição clínica da SP, enquanto síndrome genética rara, visando estabelecer correlações entre manifestações clínicas e genótipo para uma melhor abordagem terapêutica multidisciplinar, enquanto estudos randomizados controlados e estudos de coorte prospectivos ainda não estão disponíveis.

## 5 REFERÊNCIAS

ALESSANDRI, J.-L. *et al.* . Perlman syndrome: Report, prenatal findings and review. **American Journal of Medical Genetics**, [SI], Part A, v. 146, n. 19, p. 2532-2537, 2008.

- ASTUTI D, *et al.* Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. **Nature Genetics**, [SI], 5;44(3):277-84, 2012.
- AL GHADDEER HA, *et al.* DIS3L2 Gene Mutation Causes the Perlman Syndrome of Overgrowth and Wilms Tumor Susceptibility. **Cureus**, [SI], 1;15(12):e 49777, 2023.
- CHANG HM, *et al.* A role for the Perlman syndrome exonuclease Dis3l2 in the Lin28-let-7 pathway. **Nature**, [SI], May 9;497(7448):244-8, 2013.
- FERIANEC V, BARTOVA M. Beckwith-Wiedemann syndrome with overlapping Perlman syndrome manifestation. **Journal of Matern Fetal Neonatal Med**, [SI], 27(15):1607-9, 2014.
- FRIEDMAN CD, *et al.* Case Report: 2-Year-old With Wilms Tumors, Familial Heterozygous DIS3L2 Mutation, and Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita. **J Pediatr Hematol Oncol**, [SI], 1;45(1):e128-e130, 2023.
- GREENBERG, F., *et al.* Expanding the spectrum of the Perlman syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, [SI], 29(4), 773–776, 1988.
- HENNEVELD HT. *et al.* Perlman syndrome: four additional cases and review. **American Journal of Medical Genetics**, [SI], 29;86(5):439-46, 1988.
- HIGASHIMOTO K, *et al.* Homozygous deletion of DIS3L2 exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. **European Journal Human Genetics**, [SI], 21(11):1316-9, 2013.
- MORRIS, M. R., ASTUTI, D., MAHER, E. R. Perlman Syndrome: Overgrowth, Wilms Tumor Predisposition and DIS3L2 . **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, [SI], 163(2), 106–113, 2013.
- PERLMAN, M., OPITZ, J. M., REYNOLDS, J. F.. Perlman syndrome: Familial renal dysplasia with wilms tumor, fetal gigantism, and multiple congenital anomalies. **American Journal of Medical Genetics**, [SI], 25(4), 793–795, 1986.
- PERLMAN M, *et al.* Renal hamartomas and nephroblastomatosis with fetal gigantism: A familial syndrome. **Journal of Pediatrics**, [SI], 83:414-418, 1973.
- PERLMAN, LEVIN M, WITTELS B : Syndrome of fetal gigantism, renal hamartomas and nephroblastomatosis with Wilms' tumour. **Cancer**, [SI], 35: 1212-1217, 1975.
- PICCIONE, M., *et al.* Perlman syndrome: Clinical report and nine-year follow-up. **American Journal of Medical Genetics**, [SI], Part A, 139A(2), 131–135, 2005.
- SOMA N, *et al.* Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2. **American Journal of Medical Genetics A**, [SI], 173(4):1077-1081, 2017.