

Síndrome cornélica de Lange: revisão e relato de casos

Relato de Caso

Recebido em 25/10/2007

Aprovado em 26/10/2007

Cornélica de Lange syndrome: Review and case report

Tatiana de Aguiar Vidigal¹, Marcelo Ferreira da Silva², Anna Paula Batista de Ávila Pires³, Daniel Yendo Inada⁴, Lílian Mara Valadares⁵, Nicodemos José Alves de Souza⁶

1) Médica Otorrinolaringologista (Fellow do setor do setor de Rinologia do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP)

2) Médico Otorrinolaringologista, Especialista em audiologia pela clínica George Portmann (Médico Otorrinolaringologista)

3) Médica (Especializanda do serviço de Otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço da Santa Casa de Belo Horizonte, MG)

4) Médico Otorrinolaringologista (Fellow do setor do setor de Rinologia do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP)

5) Médica (Especializanda do serviço de Otorrinolaringologia e cirurgia de cabeça e pescoço da Santa Casa de Belo Horizonte, MG)

6) Médico otorrinolaringologista, Mestre em otorrinolaringologia pela UNIFESP (Chefe da clínica de otorrinolaringologia da Santa Casa de BH, Professor titular de otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Chefe da clínica de otorrinolaringologia do Hospital Life Center de BH)

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte-MG

Tatiana de Aguiar Vidigal Rua Pedro de Toledo, 544/415 Vila Clementino São Paulo, SP

RESUMO

A síndrome de Cornélica de Lange é relativamente incomum, apresenta múltiplas anomalias congênitas/retardo mental e possui etiologia desconhecida. Sua incidência varia entre 1:30000-1:50000 recém nascidos vivos, sem predileção racial. Algumas alterações clínicas incluem retardo de crescimento, atraso de desenvolvimento, hipertricose, alterações labiais, retardo mental e discrepâncias faciais. As principais causas de morte são pneumonia, alterações cardíacas e respiratórias. Material e Método: revisão sistemática da literatura dos últimos cinco anos e descrição dos casos atendidos neste período. Resultados: Foram analisados as alterações fenotípicas presentes em quatro pacientes, destacando alterações de maior interesse para a otorrinolaringologia tais como alterações auditivas, de fonação e de deglutição. Conclusão: A síndrome Cornélica de Lange apresenta alterações fenotípicas heterogêneas, etiologia desconhecida sendo a maior parte esporádica. O cariótipo é normal e o diagnóstico é essencialmente clínico, baseado no reconhecimento das alterações somáticas. O reconhecimento precoce da síndrome é importante para que seja realizada orientação familiar e acompanhamento apropriado.

Descritores: Cornelia, Hipertricose, Hipoacusia, Lange

SUMMARY

Cornelia de Lange syndrome is a relatively uncommon, multiple congenital anomaly/ mental retardation disorder of unknown etiology. Its incidence has been reported to vary from 1:30000 to 1:50000 of live births, without any known racial predilection. Main clinical features of this syndrome include growth retardation, developmental delay, hirsutism, structural limb abnormalities, mental retardation and facial growth discrepancies. Main causes of death in such patients include pneumonia along with cardiac and respiratory disorders. Material and methods: systematic review of articles about the last five years and description of cases attended in the same period. Results: We analysed phenotype decay presents in four patients, exceed otorhinolaryngology decays like hearing loss, speak delay and choked. Conclusion: Cornelia de Lange syndrome shows phenotype decays heterogeneous, unknown etiology, the large majority of cases are sporadic. Karyotype is normal and the diagnosis is essential clinical, based in the recognize of somatic decays. The early recognition of this syndrome is importante for the family advice and the medical aid and for an appropriate development.

Keywords: Cornélica, Hearing loss, Hirsutism, Lange,

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cornélia de Lange (CDLS) é uma afecção relativamente incomum, com uma incidência que varia na literatura ente 1:30.000 e 1:50.000 recém nascidos vivos, sem predileção racial^{1,2}. Foi descrita pela primeira vez em 1916, pelo médico W. Brachmann, em autópsias. Características semelhantes foram descritas posteriormente, em 1933, por Cornélia de Lange, o que justificou o nome Brachmann de Lange.¹

Até o presente momento foram descritos muitos casos, mas nenhum confirma a verdadeira etiologia desta síndrome. Tudo o que existe são hipóteses e estas podem ser genéticas, teratogências ou de causa ainda desconhecida, pois, a cada caso, novas possibilidades aparecem. Mutações no gene NIPBL, o homólogo humano do Drosófila Nipped B, foi recentemente encontrado em 20-50% dos casos, sendo uma alteração autossômica dominante.^{3,4} Raros casos da síndrome têm sido associados à translocações cromossômicas, sempre relacionadas a alterações em cromossomos paternos.⁵ No entanto, a grande maioria dos casos são esporádicos e o pequeno número de casos familiares da síndrome dificultam a identificação de alterações genéticas que poderiam estar relacionadas com o fenótipo da CDLS.

Caracteristicamente, a CDLS apresenta um fenótipo bem variável que inclui casos típicos com alterações bastante evidentes e comprometimento intelectual importante até casos com alterações mínimas de comportamento e alterações físicas discretas. Os achados clínicos incluem deficiência de crescimento pré-natal, microcefalia, anomalia das extremidades incluindo micromelia e dismorfologias dos dedos e artelhos, características faciais com cílios longos e curvos, sobrancelhas espessas que fundem-se na região mesial da glabella (caracterizando o que chamamos de sinófilis ou sinófilis), narinas antivertidas, filtro longo e lábios superiores finos com evidente inclinação das comissuras labiais para baixo dando um nítido aspecto de “boca de carpa”, microstomia, hiperticoose generalizada (expressão evidente no dorso, região frontal e no filtro, simulando formação de “bigode do adolescente”) conforme mostrado nas figuras 1 e 2, e hipoplasia escrotal (sendo comum criptorquia).^{2,3,4}

Os pacientes podem atingir a idade adulta, sendo que os que possuem um comprometimento intelectual severo têm elevada mortalidade (vivem cerca de um ano) e os menos comprometidos levam uma vida quase normal podendo até gerar filhos. Os fatores letais mais frequentes são defeitos cardíacos congênitos (mais comum são os defeitos do septo ventricular), pneumonia por distúrbio de deglutição e aspiração além de infecções.⁶

Do ponto de vista otorrinolaringológico, os pacientes podem apresentar alterações importantes, tais como atresia de coanas, implantação baixa das orelhas, estenose do conduto auditivo externo, alterações do aparelho auditivo interno, di-



Figura 1 – Criança portadora da síndrome - Alterações típicas: hiperticoose, sinófilis, filtro longo, cílios longos e curvos, alterações de extremidade de membro superior

ficuldade de sucção e deglutição., atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem. É descrito na literatura alterações diversas na audiometria de tronco cerebral (desde ausência de ondas até aumento da latência das mesmas). No entanto, o uso de aparelhos auditivos têm um significativo efeito de melhora da audição.

O diagnóstico da CDLS, apesar de todos os avanços no campo dos estudos genéticos, baseia-se nas características clínicas. O acompanhamento pré-natal pode facilitar o diagnóstico pois através da ultrasonografia é possível constatar uma ou mais anomalias da síndrome como deformação dos membros e o pequeno crescimento e desenvolvimento fetal.

MATERIAL E MÉTODO

Avaliamos quatro pacientes portadores da CDLS atendidos nos últimos cinco anos. Foram analisados a presença de alterações otorrinolaringológicas, bem como a presença de outras características fenotípicas da síndrome, caracterizando a heterogeneidade dos quadros.

RELATO DOS CASOS

Criança 1

GBR, masculino, 7 anos, filho de pais normais sem alterações semelhantes na família. Mãe primípara, pré natal sem alterações à ultrasonografia, sem uso de medicações. Parto normal, a termo, internação após o nascimento por 28 dias em unidade intensiva. Portador de má formação pulmonar, sopro cardíaco apresentando infecção hospitalar e aspiração de mecônio. Diagnóstico da síndrome aos três meses, feito avaliação pelo geneticista (cariótipo 46 XY). Várias internações devido a pneumonia e desidratação. Hiperatividade em acompanhamento com neurologia pediátrica. Criptorquia à direita associada a hérnia inguinal (alterações já corrigidas). Anomalias congênitas em mãos e antebraços, caracterizadas por olego-



Figura 2 – Criança portadora da síndrome - Hipertricose e alterações de extremidade de membro superior.

dactilia bilateral, ulna bífida à direita e ausente à esquerda com deformidade em flexão deste membro. Ceratocone grau 3, em acompanhamento com oftalmologia. Eletrocardiograma e eletroencefalograma normais. Baixa estatura, atraso importante no desenvolvimento, sinófiris, hipertricose, cílios longos e curvos, narinas antevértidas, boca com ângulos voltados para baixo, lábios finos, micrognatia, palato em ogiva, hipoplasia de mamilos, focomelia de membros superiores bilateralmente com implantação proximal de ambos os polegares, sindactilia, presença de apenas dois dedos na mão direita e dois dedos na mão esquerda. Portador de refluxo gastroesofágico importante. Sem relato de otites. Audiometria com reforço visual em campo livre dentro da normalidade não sendo possível realizar impedanciometria (dificuldade de vedação de conduto auditivo externo). Audiometria de tronco cerebral normal. Criança em acompanhamento com terapia ocupacional, fonoaudiologia e fisioterapia. Matriculado em escola regular, com atraso em relação às outras crianças. Bom convívio social.

Criança 2

HBM, masculino, 4 anos, filho de pais normais sem alterações semelhantes na família. Mãe multípara, pré natal demonstrando atraso de crescimento à ultrassonografia. Mãe nega uso de medicamentos durante a gravidez. Parto cesária, pré termo, internação após nascimento por 5 dias em unidade intensiva e 19 dias em berçário. Sem alterações cardíacas e pulmonares. Diagnóstico da síndrome aos três meses feito avaliação pelo geneticista (cariótipo 46 XY). Apresentou quatro episódios de pneumonia por aspiração, passado de convulsão com um ano e cinco meses. Desenvolvimento atrasado, andou com três anos e meio, dificuldade de respostas ao comando verbal, dificuldade de deglutição para sólidos, engasgos frequentes com vômitos que se associa a tosse. Criptorquia bilateral, hipoplasia testicular. Conduto auditivo externo estreito com discreta retração da membrana timpânica, sinófiris, hipertricose, cílios longos e curvos, alterações dentárias. Portador de refluxo gastroesofágico importante. Audiometria comportamental demonstra ausência de resposta no ouvido direito e presença de resposta no ouvido esquerdo ao estímulo com tambor, sino e chocalho (intensidade média). Reflexo cocleopalpebral pre-

sente ao estímulo com agogô. Impedanciometria com curva tipo AR, sem reflexo. Audiometria de tronco cerebral realizada demonstra ausência de ondas no ouvido direito e limiar de 90dBNPS no ouvido esquerdo. Criança em acompanhamento com terapia ocupacional, fonoterapia e fisioterapia. Sem falas, apenas balbúcia sons.

Criança 3

RCFS, feminino, 16 anos, filha de pais normais sem alterações semelhantes na família. Mãe multípara, pré natal demonstrando à ultrassonografia envelhecimento placentário no sétimo mês de gestação. Mãe nega uso de medicamentos durante a gravidez. Parto normal, a termo, sem intercorrências na época do nascimento. Diagnóstico da síndrome aos quatro anos de idade, sem cariótipo. Mãe refere alterações de fala sem resultados com tratamento fonoaudiológico. Matriculada em escola normal, apresenta boa compreensão mas péssima qualidade de fala. Foi submetida à adenoidectomia e miringotomia com colocação de tubinho de ventilação bilateralmente aos dois anos de idade. Alterações fenotípicas discretas que inclui sinófilis, cílios longos e curvos além de hipertricose em dorso e membros superiores. Audiometria de tronco cerebral demonstra respostas auditivas aos estímulos por clicks de até 30 dBNA bilateralmente. Em acompanhamento com fonoterapia e fisioterapia.

Criança 4

RGQ, masculino, 1 ano e 8 meses, filho de pais normais sem história semelhante na família. Mãe primípara, pré natal apresentando à ultrassonografia crescimento intrauterino restrito. Sem uso de medicamentos durante a gestação. Parto normal, pré termo. Apresentou crises convulsivas de difícil controle no segundo dia de vida, internação por pneumonia e sepse. Diagnóstico aos 11 meses, feito avaliação pelo geneticista (cariótipo 46 XY). Apresentou novo episódio de sepse com um ano e quatro meses, tendo feito uso de sonda nasointestinal por dois meses na ocasião. Apresenta baixo peso e baixa estatura, microcefalia, hipertricose, sinófilis, cílios longos e curvos, lábios finos e curvados para baixo, filtro longo, nariz pequeno com narinas antevértidas, implantação baixa da orelha, micrognatia, mãos pequenas com hipoplasia de

3º, 4º e 5º dedo, clinodactilia do 4º dedo, criptorquia à direita associada a hipoplasia escrotal. Eletrocardiograma apresenta desarranjo do traçado. Eletroencefalograma normal. Portador de sopro cardíaco sistólico grau 2. Portador de refluxo gastroesofágico de difícil controle. Não respondeu a avaliação audiométrica comportamental. Audiometria de tronco cerebral em andamento. Criança ainda não senta, não anda, balbucia e apresenta-se sempre irritado. Ainda sem acompanhamento fonoaudiológico.

DISCUSSÃO

As alterações fenotípicas da CDLS, apesar de serem bastante características, variam muito de incidência entre os portadores da síndrome.

Todas as crianças apresentadas no trabalho possuem pais normais sem história familiar positiva para a síndrome. Todas apresentam cariótipo normal (exceto a criança 3, que não realizou cariótipo). Nenhuma mãe fez uso de medicamento teratogênico durante a gravidez.

Dos pacientes apresentados neste trabalho, três apresentam alterações evidentes tais como hipertricose, cílios longos e curvos, lábios finos com a característica “boca de carpa”, nariz curto e narinas antevertidas, filtro longo, implantação baixa das orelhas, sinofilis, baixa estatura e baixo peso, retardo no desenvolvimento, refluxo gastroesofágico importante. Dois pacientes apresentam alterações importantes em membros superiores. Três pacientes apresentam criptorquia e hipoplasia escrotal.

Um paciente (criança 3) apresentou discretas alterações características da síndrome, tais como hipertricose, cílios longos e curvos e sinofilis.

Todas as crianças apresentam alterações de fala. Apenas uma criança (criança 3) não apresenta comprometimento intelectual sendo o mesmo variável entre as demais crianças (desde ausência até atraso intelectual).

Alterações de deglutição estão presentes em 3 crianças levando a quadros de pneumonias e internações.

Crises convulsivas fazem parte do quadro de duas crianças, sendo de difícil controle em apenas uma delas.

No que diz respeito ao comportamento, uma criança é normal, uma criança é hiperativa e duas crianças são extremamente irritadas, dificultando o convívio social.

Alterações audiológicas são bastante variáveis. A criança 1 apresenta audiometria com reforço visual normal, não tendo sido possível realizar impedanciometria. A criança 2 apresenta ausência de resposta no ouvido direito e em limiar de 90 dBNPS à esquerda, demonstrado através da audiometria de tronco cerebral. A criança 3 apresenta audiometria de tronco cerebral normal. A criança 4 não respondeu à audiometria comportamental e a audiometria de tronco cerebral ainda está em andamento.

CONCLUSÃO

A CDLS é uma condição de causa desconhecida e considerada multissistêmica, sem deixar de lado a heterogeneidade. Ela envolve uma série de malformações congênitas, de presença variável entre os representantes da síndrome. As principais causas de morte destes pacientes são pneumonias, alterações cardíacas, respiratórias e do trato gastrointestinal.

É importante para o otorrinolaringologista saber reconhecer a síndrome, uma vez que ela envolve alterações audiológicas, de fonação e de deglutição que precisam ser prontamente identificadas para que essas crianças sejam acompanhadas por fonoaudiólogos, fisioterapeutas e para que a família seja orientada e esclarecida. No caso de alterações audiológicas, muitas vezes a colocação de próteses auditivas precocemente e o treinamento auditivo promovem grandes ganhos no desenvolvimento tanto auditivo quanto fonatório.

REFERÊNCIAS

1. Gupta D, Goyal S. Cornelia de Lange syndrome. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2005 Mar; 23(1): 38-41
2. Bhuiyan Z, Klein M, Hammond P, Mannens MM, Van Haetingen A, Van Berckelaer-Onnes I, Hennekam RC. Genotype-Phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome. J Med Genet. 2005 Oct 19
3. Sakai Y, Watanabe T, Kaga K. Auditory brainstem responses and usefulness of hearing aids in hearing impaired children with Cornelia de Lange syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002 Oct 21; 66(1):63-9
4. Kaga K, Tamai F, Kitazumi E, Kodama K. Auditory brainstem responses in children with Cornelia de Lange syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1995 Mar; 31(2-3):137-46
5. Selicorni A et al. Variability of the Brachmann de Lange syndrome. Am J Med Genet. 1993 Nov 15; 47(7):977-82
6. Price N, Bahra M, Griffin D, Hanna G, Stock A. Cornelia de Lange Syndrome in association with a balanced reciprocal translocation involving chromosomes 3 and 5. Prenat Diagn. 2005 Jul; 25(7): 602-3