

Síndrome da Cutis Laxa Ligada ao X: Caso Clínico

ANA LUÍSA LOBO¹, SANDRA TEIXEIRA¹, EDITE TOMÁS¹, AFONSO AZEVEDO¹, ARMANDO REIS²,
RIBEIRO DE CASTRO², MÁRCIA MARTINS³.

¹ Serviço de Pediatria - Hospital Padre Américo, Vale do Sousa

² Serviço de Urologia - Hospital Maria Pia, Porto

³ Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, Porto

Resumo

A Síndrome da Cutis Laxa Ligada ao X ou síndrome do "Corno Occipital" é uma doença genética rara, de transmissão recessiva ligada ao cromossoma X, associada a um defeito do metabolismo do cobre.

Apresenta-se um caso clínico deste síndrome numa criança com hiperlaxidez articular, hérnias inguinais recidivantes, fragilidade cutânea e ainda malformação urológica associando uma obstrução pieloureteral à direita e volumosos divertículos vesicais. Salienta-se o facto da obstrução da junção pieloureteral ser pela primeira vez descrita nesta patologia genética.

Faz-se uma abordagem da terapêutica e do aconselhamento genético nesta situação.

Palavras-chave: Cutis Laxa Ligada ao X; divertículos vesicais; obstrução pielo-ureteral.

Summary

X-Linked Cutis Laxa: Case Report

Cutis Laxa X-linked, also called "Occipital Horn" syndrome, is a rare X-linked recessive genetic disease associated with a defect in copper metabolism.

We describe a case report of this syndrome in a child with joint hyperlaxity, relapsing inguinal hernias, fragility of skin and urological abnormalities (right pieloureteral junction obstruction and large bladder diverticulae).

As far as we know, this is the first case reporting a pieloureteral junction obstruction associated in this genetic disease.

We review the therapeutic approach and the genetic counselling in this syndrome.

Key-words: Cutis Laxa X-linked, bladder diverticulae, pieloureteral junction obstruction.

Introdução

A Síndrome de Cutis Laxa ligada ao X ou síndrome do corno occipital (MIM 304150), inicialmente incluída na síndrome de Ehlers-Danlos (Tipo IX) foi reclassificada nas doenças com alterações do tecido conjuntivo secundárias a um defeito do metabolismo do cobre^(1,2). O defeito genético localiza-se no gene da doença de Menkes (ATP7A) e causa disfunção de uma proteína transportadora do cobre. Clinicamente, caracteriza-se por sinais de displasia do tecido conjuntivo com hiperelasticidade e laxidez cutânea, hipermobilidade articular e alterações esqueléticas^(1,3). As manifestações iniciais são habitualmente hérnias inguino-escrotais e diarreia crónica^(4,5,6). Os indivíduos afectados são altos e magros, com fâcies peculiar (face longa com pele redundante, nariz adunco, filtro longo), podendo existir fragilidade cutânea e anomalias da cicatrização⁽⁴⁾. A presença de divertículos vesicais pode resultar em obstrução e consequentes hidroureter e hidronefrose⁽⁴⁾. Por vezes existem também malformações cardíacas associadas⁽⁴⁾. A maioria dos doentes apresentam atraso mental ligeiro a moderado.

Radiologicamente salientam-se as hiperostoses nos locais de inserção de tendões e ligamentos e nos ossos temporais. Aliás, a designação "Corno Occipital" resulta das típicas exostoses que se formam de cada lado do foramen magno na 1ª década de vida. As clavículas curtas com extremidades em forma de martelo são características⁽⁵⁾. Os metacarpianos e as falanges são curtos, sendo comum a

Correspondência: Ana Luísa Machado Moreira Lobo
Lugar do Tapadinho
4560-162 Guilhufe PNF
Penafiel
Telf: 255 714 000
E-mail: analobo@sapo.pt

fusão dos ossos do carpo. Outras manifestações esqueléticas incluem: ângulos mandibulares proeminentes, coxa vara/valga, joelho valgo, pé plano doloroso, ossos longos encurvados e osteopénicos, tórax estreito com pectus excavatum ou carinatum e cifose lombar e cervical ^(1,4,7). Analiticamente os doentes apresentam um nível sérico moderadamente diminuído da ceruloplasmina e do cobre. A actividade da lisil-oxidase, enzima cobre dependente que inicia a ligação colagénio-elastina está diminuída ^(1,4,5).

Caso Clínico

Criança de raça branca, sexo masculino, primeiro filho de pais não consanguíneos e com antecedentes familiares irrelevantes.

Internamentos hospitalares aos 6 e 9 meses de idade por diarreia crónica e desnutrição, tendo sido diagnosticada infecção do tracto urinário (ITU) das duas vezes. A ecografia reno-vesical (RV) efectuada revelou franca ectasia pielocalicial direita e a cisturografia miccional seriada (CUMS) refluxo vésico-ureteral (RVU) bilateral de grau I. O cintilograma renal com DTPA e prova com diurético mostrou estase passiva à esquerda e obstrução à direita, sugestiva de obstrução da junção pieloureteral. Nos meses seguintes verificaram-se várias ITUs.

Aos 19 meses apresentava volumosas hérnias inguino-escrotais bilaterais e atraso da marcha. Aos 2 anos foi submetido a herniorrafia. No ano seguinte, verificou-se agravamento ecográfico da ectasia pieloureteral direita com diminuição da espessura do parênquima renal e imagem sugestiva de divertículo vesical (Figura 1), bem como recidiva de hérnia inguino-escrotal direita. Aos 3 anos de idade foi efectuada a exeresse de volumosos divertículos vesicais (Figura 2).

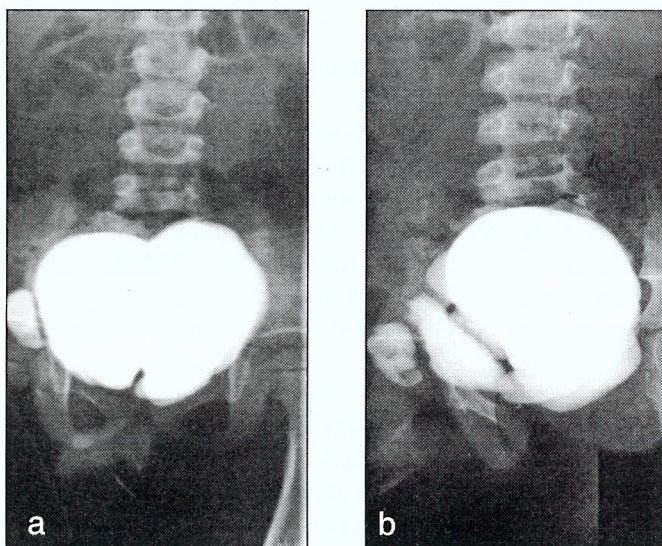


Fig. 1- CUMS-divertículos vesicais volumosos .

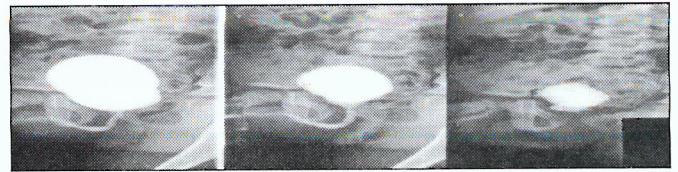


Fig. 2- CUMS-após recessão dos divertículos .

Nos meses seguintes tornaram-se francamente notórias a hiperlaxidez articular e joelhos valgus com grande dificuldade na marcha. Aos 4 anos, a hérnia inguinal esquerda voltou a recidivar.

Foi então avaliado em consulta de Genética. Do exame físico salientavam-se facies peculiar com uma face longa, fronte alta, bossas temporais, pavilhões auriculares descolados de implantação normal, fendas palpebrais anti-mongólicas; hiperlaxidez articular e cutânea; massas musculares diminuídas; tórax estreito com pectus excavatum; antebraços curtos e encurvados com limitação da extensão dos cotovelos; joelhos valgus com dificuldade na marcha; dedos das mãos finos e pés planos (Figura 3). Apresentava esmalte dentário displásico e múltiplas cáries. Constatava-se ainda um ligeiro atraso mental.

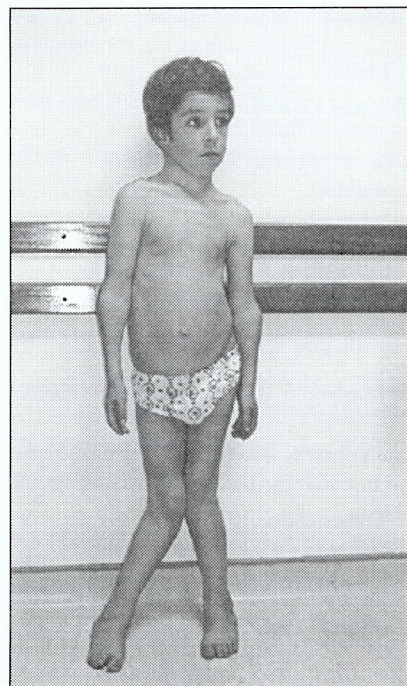


Fig. 3- Criança com Síndrome de Cutis laxa ligada ao X. Idade 6 anos.

A radiografia do esqueleto revelou alargamento do úmero e da porção proximal do fémur, encurvamento dos ossos longos (padrão ondulado) e joelhos valgus (Figura 4). As exostoses occipitais típicas ainda não se desenvolveram dado a idade do doente.

O cariótipo foi normal. O doseamento sérico do cobre (67 µg/dl) e da ceruplasmina (20mg/dl) mostrou valores diminuídos. Foi então efectuado estudo da captação de cobre (⁶⁴ Cu) em fibroblastos cultivados, cujo valor estava significativamente aumentado confirmando o diagnóstico (The John Kennedy Institute-Glostrup Dinamarca).

A avaliação cardíaca foi normal.

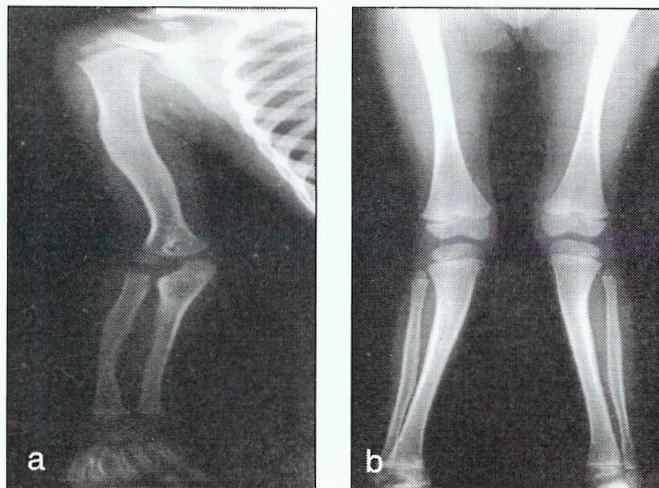


Fig. 4- Radiografias do esqueleto:

a. Alargamento do úmero e padrão ondulado característico dos ossos longos.

b. Alargamento da porção proximal do fémur; joelhos valgus.

Actualmente com 8 anos de idade, somatometria no P50, apresenta do ponto de vista nefro-urológico uma hipofunção renal direita estável (43 %). Não houve recidiva dos divertículos vesicais, mantendo refluxo vesicoureteral grau I à esquerda. Cumpre profilaxia com cotrimoxazol, (2 mg/kg/dia) não se tendo registado mais infecções urinárias. Em virtude da sua doença de base têm-se optado por uma atitude expectante.

Persistem ainda os problemas dentários e as dificuldades de aprendizagem.

Devido ao agravamento das limitações osteoarticulares, foi proposta uma tentativa de estabilização cirúrgica, de modo a permitir manutenção da marcha autónoma.

Discussão e Comentários

O Síndrome de Cutis Laxa ligada ao X, é uma doença de carácter genético com transmissão recessiva ligada ao cromossoma X. Resulta de mutações no gene que codifica a ATPase transportadora do cobre (ATP7A) localizado em Xq12-q13⁽⁸⁾. O diagnóstico clínico é confirmado por estudos de captação do cobre radioactivo em cultura de fibroblastos⁽⁵⁾. O mesmo tipo de estudo em amniócitos permite o diagnóstico pré-natal nos casais em risco.

Actualmente é já possível o estudo molecular. A identificação da mutação no caso índice permite posteriormente o rastreio de portadoras e, portanto, um aconselhamento

genético adequado. Em futuras gestações, se a grávida for portadora da mutação, o casal pode ter mais filhos afectados (risco de 50%). Se o feto for do sexo feminino, o risco de ser portador da mutação é de 50%.

Não há tratamento eficaz para esta doença, estando indicadas apenas medidas de suporte, incluindo a fisioterapia. A correcção cirúrgica a nível osteoarticular e nefro-urológica não tem habitualmente bons resultados, já que, para além dos problemas de cicatrização, as recorrências pós-operatórias são a regra⁽⁹⁾. Outra opção terapêutica também descrita é a administração parentérica de várias formulações contendo cobre, mas, apesar da normalização dos níveis hepáticos e séricos do cobre, as melhorias clínicas não são significativas⁽¹⁰⁾. A diarreia crónica de causa desconhecida é um problema de difícil controle, que habitualmente persiste durante toda a vida.

Nesta criança, na sequência da investigação de infecção urinária, foram diagnosticados obstrução da junção pieloureteral à direita e volumosos divertículos vesicais. No contexto clínico compatível com doença do tecido conjuntivo, a exuberância dos divertículos vesicais e a recidiva de hérnias inguinais sugeriram o diagnóstico de Síndrome de Cutis Laxa ligada ao X posteriormente confirmado em cultura de fibroblastos. O estudo molecular está ainda em curso.

Após exaustiva revisão bibliográfica, julgamos poder afirmar ser este o primeiro caso em que se descreve a obstrução da junção pielo-ureteral associada a esta patologia genética. Esta ocorrência parece-nos ser ocasional.

Bibliografia

1. Mentzel H.J, Vogt S, Kaiser W.A. Vascular complications (splenic and hepatic artery aneurysms) in the occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1999; 29:19-22.
2. Tsukahara M, Imaizumi K, Kawai S, et al. Occipital horn syndrome: report of a patient and review of the literature. *Clin Genet* 1994; 45:32-5.
3. Beighton P, Paepe AD, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche. *Am J Med Genet*.1998 ; 77 :31-7.
4. Occipital horn syndrome. London Dysmorphology Database, versão 2.2, 1999. Oxford University Press.
5. Scriver et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7Ed, Mc Graw Hill, 1995. Vol II: 2225-30.
6. Proud VK, Mussel HG, Kaler SG, et al. Distinctive Menkes Disease variant with occipital horns: delineation of natural history and clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1996; 65:44-51.
7. Seabra J.F. Conceitos Básicos de Ortopedia Infantil. ASIC, 2000.
8. Tumer Z, Lund C, Tolshave J, et al. Identification of point mutations in 41 unrelated patients affected with Menkes disease. *Am J Hum Genet* 1997; 60:63-71.
9. Rabin J.M, Hirschfield L, Badlani G.H. Type IX Ehlers-Danlos syndrome: bladder diverticula with transitional cell carcinoma. *Urology* 1991; 38 (6): 563-6.
10. Kuivaniemi H, Peltonen L, Kivirikko K I. Type IX Ehlers-Danlos syndrome and Menkes syndrome: the decrease in lysyl oxidase activity is associated with a corresponding deficiency in enzyme protein. *Am J Hum Genet* 1995; 37: 798-808.
11. De Paepe A, Loeys B, Devriendt K, Fryns JP. Occipital horn syndrome in a 2-year-old boy. *Clin Dysmorphol* 1999;8:179-83.