

Insuficiência Cardíaca Numa Criança com Síndrome de Cohen

ANA M. BENTO, JOÃO CARAPAU

Serviço 2 de Pediatria
Hospital de Dona Estefânia (HDE) – Lisboa

Resumo

O Síndrome de Cohen é uma doença autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1973, tendo sido publicados desde essa altura cerca de 100 casos. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e fenótipo típico. Em 1994 o gene para o Síndrome de Cohen foi localizado no cromossoma 8. Os autores apresentam o caso clínico de uma criança com características do Síndrome de Cohen, internado por insuficiência cardíaca sem cardiopatia estrutural.

Palavras-Chave: Síndrome de Cohen, insuficiência cardíaca congestiva, atraso mental, obesidade.

Summary

Congestive Heart Failure in a Child with Cohen Syndrome

The Cohen Syndrome is an autosomal recessive disorder, described for the first time in 1973. Since then, about 100 cases have been reported. The diagnosis is based on a specific clinical picture and typical phenotype. In 1994, the gene for the Cohen Syndrome was mapped to the chromosome 8. The present report describes a child with Cohen Syndrome features, admitted with congestive heart failure without any structural cardiac abnormality.

Key-Words: Cohen Syndrome, congestive heart failure, mental retardation, obesity.

Introdução

O Síndrome de Cohen (SC), foi descrito pela primeira vez por Cohen ⁽¹⁾ em três crianças com anomalias faciais, orais, oculares e dos membros, associadas a atraso mental, microcefalia, hipotonia de início precoce e obesidade de início tardio. Trata-se de uma doença autossómica recessiva em que a patogénese permanece desconhecida ⁽²⁾. Os sintomas afectam o cérebro, retina e coróide, músculo, tecido conjuntivo e sistema hematopoiético ⁽³⁾. De acordo com Escobar, pelo menos cinco dos seguintes critérios diagnósticos major devem estar presentes num paciente com SC: obesidade, baixa estatura, atraso mental, hipotonia, hipoplasia maxilar, filtro curto, micrognática, mãos e pés estreitos, palato ogival ⁽⁴⁾. O gene responsável foi recentemente localizado no cromossoma 8 ⁽²⁾. Há cerca de 100 casos publicados de diferentes países como Espanha ⁽⁵⁾, França ⁽⁶⁾, Itália ⁽⁷⁾, Bélgica ⁽⁸⁾, Alemanha ⁽⁹⁾, Inglaterra ⁽¹⁰⁾, Finlândia ⁽¹¹⁾, Israel ⁽¹²⁾, Hungria ⁽¹³⁾, Japão ⁽¹⁴⁾ e EUA ⁽¹⁵⁾. Apesar da sua aparente distribuição mundial há uma grande representatividade dos finlandeses ⁽¹⁶⁾ sendo também comum em judeus Ashkenazic ⁽¹⁷⁾. O caso clínico aqui descrito é o primeiro publicado em Portugal, de que os autores tenham conhecimento.

Caso Clínico

Criança nascida de uma mãe adolescente e pai desconhecido, GI PI, gravidez não vigiada, parto eutócico, sexo masculino, raça caucasiana, aparentemente de termo, com somatometria abaixo do percentil cinco (P5); peso 1950g, comprimento 40 cm e perímetro cefálico 27,5 cm. Índice de Apgar 9/10, com dificuldades alimentares por má sucção desde os primeiros dias. Apresentava fácies dismórfico com orelhas em abano normalmente implantadas, fendas palpebrais antimongólicas e palato ogival. Desde o nascimento até aos 5 anos verificou-se atraso estatura-ponderal, com comprimento e peso < P5 e perímetro cefálico << P5. A partir dos 6 anos ocorreu aumento ponderal significa-

Correspondência: Dr.ª Ana Melo Bento
Serviço 2
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto – 1150 Lisboa

tivo, passando a registar peso > P75, mantendo microcefalia e baixa estatura. Tem atraso do desenvolvimento psicomotor com hipotonia (sentou-se sem apoio aos 24 meses e iniciou a marcha após os 2,5 anos).

Internado pela primeira vez no H.D.E. aos 3 anos de idade por quadro de pneumonia e otite média aguda, teve vários internamentos por insuficiência cardíaca congestiva direita, a partir dos 7 anos, altura em que deu entrada na Unidade de Cuidados Intensivos por um quadro de cansaço fácil e dispneia de esforço, de agravamento progressivo, com cerca de 4 meses de evolução. Apresentava cianose central e periférica, ortopneia e anasarca. Foi observado pela Cardiologia Pediátrica que efectuou ecocardiograma (ventrículo direito ligeiramente dilatado, sem cardiopatia estrutural), e ECG (desvio direito do eixo QRS no plano frontal). Foi concluído tratar-se de um quadro de insuficiência cardíaca congestiva direita, coincidente com doença aguda do foro respiratório, tendo iniciado terapêutica anticongestiva com digitálico e diuréticos, que foram retirados ao fim de 9 meses por se encontrar compensado.

Após 4 meses sem medicação, é novamente internado por descompensação cardíaca e reiniciada terapêutica anticongestiva com boa resposta. Ao exame objectivo com 8 anos de idade observa-se, obesidade de predomínio troncular, baixa estatura e microcefalia (Fig. 1). É uma criança alegre e comunicativa, com alterações crânio-faciais: fendas antimongólicas, hirsutismo, orelhas em concha, boca entreaberta, incisivos superiores proeminentes, palato ogival, hipoplasia maxilar e micrognatismo (Figs. 2 e 3). Tem alto grau de miopia bilateral, coroidose mióptica e esotropia à esquerda. Apresenta alterações da mão com sindactilia, dedos afilados, hipoplasia das eminências tenar e hipotenar (Fig. 4) e do pé com sindactilia e alargamento do primeiro espaço interdigital (Fig. 5). Tem também alterações osteo-articulares com cifo-escoliose, lordose lombar e genu valgum. Apresenta ainda hipogonadismo, testículos palpáveis nas bolsas com cordão curto bilateral. Na avaliação psicomotora aos 8 anos, tem um desenvolvimento compatível com os 4 anos de idade, frequentando o ensino especial.

Dos exames laboratoriais efectuados o hemograma revelou uma hemoglobina persistentemente > P 97 para a idade, sem alterações das outras séries, nomeadamente leucopénia ou neutropénia. O estudo endocrinológico não revelou alterações (função tiroideia, supra-renal, LH, FSH, IGF1 e IGFBP3). O estudo de doenças metabólicas foi negativo (cromatografia dos aminoácidos, ácidos orgânicos e mucopolissacarídeos). O cariotipo foi aparentemente normal (46, XY). A TAC crânio-encefálica, a ecografia tiroideia, abdominal e renal, e o audiograma foram normais. O EEG foi não conclusivo por má colaboração. O RX do esqueleto evidenciou uma idade óssea inferior

à idade real. A TAC torácica revelou ligeira cardiomegalia e edema alvéolar. A TAC cervical confirmava a existência de hipertrofia das amígdalas palatinas e na endoscopia rinofaríngea observava-se desvio do septo à esquerda, hipertrofia dos adenóides, palato mole hipotónico e hemiparésia laríngea esquerda.

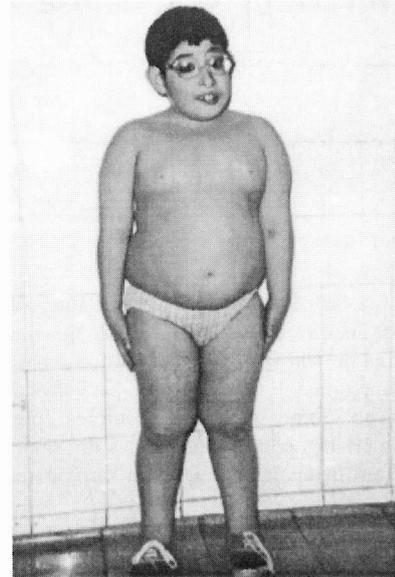


FIG. 1 – Aspecto geral com microcefalia, baixa estatura e obesidade.



FIG. 2 e 3 – Alterações crânio-faciais.

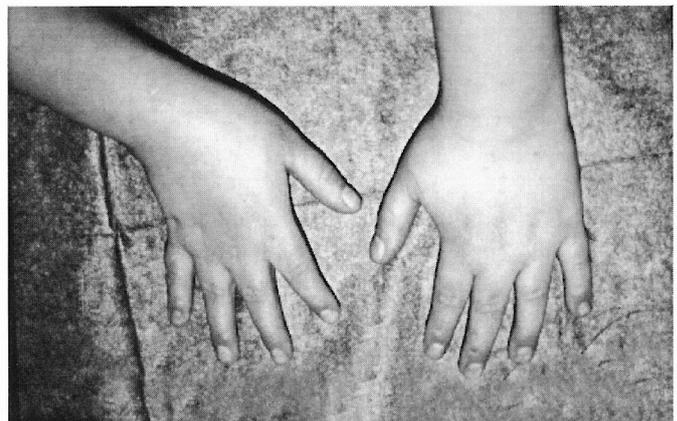


FIG. 4 – Mãos com dedos afilados.



FIG. 5 – Pé em sandália e sindactilia.

Foi submetido a amigdalectomia e adenoidectomia por apresentar Síndrome de Apneia do Sono do Tipo Obstrutivo, confirmado por registo poligráfico do sono diurno. Houve inicialmente uma melhoria clínica significativa, mas transitória. Foi posteriormente iniciado apoio ventilatório não invasivo nocturno (BI-PAP), com boa evolução e redução progressiva da terapêutica anticongestiva.

Discussão

Após avaliação dos dados clínicos do doente e pesquisa bibliográfica exaustiva os autores concluíram que a criança estudada tem um Síndrome de Cohen.

Passados cinco anos da descrição original ⁽¹⁾ dum novo síndrome a que Smith ⁽¹⁸⁾ rotulou de Síndrome de Cohen, Carey identificou quatro novos doentes com as características fenotípicas descritas, confirmando a individualidade clínica do SC ⁽¹⁹⁾. Seguiram-se várias publicações com descrições idênticas, a que por vezes juntaram características novas ^(7, 9, 12, 15, 20, 21). Norio ⁽¹¹⁾ por outro lado acrescentou ao síndrome granulocitopénia e distrofia corioretiniana que estavam presentes em todos os doentes finlandeses por ele observados. Pelo contrário nenhum dos casos descritos por Sack ⁽¹⁷⁾ em Israel, apresentava alterações do fundo ocular ou da série branca. Isto levou Kondo ⁽¹⁴⁾ a postular que existiriam 2 alelos para o SC, uma para o tipo finlandês e o outro para o tipo judaico. O quadro I resume as características deste síndrome, estando assinaladas as observadas no nosso doente.

Foi em 1994 que Tahvanainen ⁽²⁾ identificou o locus do SC no cromossoma 8. O gene do SC encontra-se num intervalo de aproximadamente 10 cM entre D8S270 e D8S521. Ambos os marcadores foram já atribuídos ao 8q22⁽²²⁾. Esta informação pode ajudar a estabelecer ou excluir uma heterogeneidade genética do SC, nomeadamente responder à questão se a leucopénia e as alterações

oculares indicam uma entidade separada. No entanto a existência de um tipo finlandês e dum tipo israelita de SC, como sugeriu Kondo ⁽¹⁴⁾, parece ser uma forma demasiado simplista de explicar a heterogeneidade clínica ⁽²⁾.

QUADRO I
Características Clínicas

Manifestações	Doente
<i>Crescimento e desenvolvimento</i>	
• Baixo peso à nascença	+
• Dificuldades de sucção	+
• Microcefalia	+
• Baixa estatura	+
• Obesidade troncular (> 5 anos)	+
• Atraso psicomotor	+
• Hipotonia	+
• Atraso da puberdade	
• Hipertextensibilidade articular	+
• Cubitus valgum	
• Genu valgum	+
• Escoliose e lordose	+
• Pés planos	+
<i>Fácies</i>	
• Fendas palpebrais antimongólicas	+
• Pestanas longas e espessas	+
• Ponte nasal alta	
• Hipoplasia maxilar ligeira	+
• Boca entreaberta	+
• Filtro curto	+
• Micrognatismo	+
• Palato ogival	+
• Incisivos superiores proeminentes	+
• Lábios proeminentes	+
• Orelhas displásicas	+
<i>Olhos</i>	
• Estrabismo	+
• Miopia	+
• Distrofia corioretiniana	
<i>Membros</i>	
• Hipoplasia eminência (tenar hipotenar)	+
• Mãos e pés estreitos	
• Dedos afilados	+
• Metacarpos e metatarsos curtos	
• Sindactilia	+
• Pé em sandália (> espaço 1.º-2.º dedo)	+
<i>Outros</i>	
• Leucopénia	
• Alterações cardíacas	+
• Personalidade alegre comunicativa	+
• Voz de timbre agudo	+
• Atraso da idade óssea	+
• Criptorquidismo	

O envolvimento cardíaco neste síndrome foi identificado pela primeira vez em 1980, numa adolescente com prolapso da válvula mitral ⁽²⁰⁾. Mais tarde foi descrito mais

um caso numa criança de 2 anos ⁽¹³⁾. Numa série de 39 pacientes, quatro apresentavam anomalias cardiovasculares: dois casos de prolapso da válvula mitral, um caso de pseudotruncus arteriosus e um defeito do septo ventricular ⁽¹⁷⁾.

Muito recentemente foi efectuado um estudo ⁽³⁾ em 20 pacientes com SC, que tinha por objectivo avaliar a incidência de patologia cardíaca neste síndrome. A ecocardiografia realizada em 18 doentes não revelou alterações da anatomia intra-cardíaca nem dos vasos. O prolapso da válvula mitral, sem regurgitação foi detectado em dois casos. Dados os relatos de prolapso da válvula mitral ^(13, 20), um dos quais acompanhado de refluxo gastresofágico com hérnia do hiato ⁽¹³⁾, foi avançada a hipótese do SC se tratar de uma doença do tecido conjuntivo. Neste estudo apenas foram encontrados dois casos em 20 doentes, o que não favorece essa hipótese. Por outro lado apesar de existirem sopros sistólicos em 30% dos doentes não foi encontrada nenhuma anomalia estrutural. O achado mais notável foi a diminuição da função ventricular esquerda com o avançar da idade, o que poderá ser provocado por uma degradação precoce do miocárdio ⁽³⁾.

São no entanto raras as situações de insuficiência cardíaca em crianças com SC. Numa série de seis crianças, cinco tinham sopro cardíaco, apenas sintomático num dos casos com insuficiência cardíaca transitória aos 4 meses de idade ⁽¹¹⁾. Em duas gémeas com SC, a segunda gémea com um mês de vida desenvolveu um quadro de insuficiência cardíaca. Foi medicada com digoxina durante um ano com resolução do quadro. Não houve recorrência dos sintomas e a ecocardiografia aos 4 anos era normal ⁽²³⁾.

O estudo da hormona do crescimento (GH) e prova terapêutica, parece indicado em doentes com SC e baixa estatura, dado ter sido descrito um caso de déficit de GH com boa resposta ao tratamento ⁽⁸⁾. Apesar da baixa estatura do nosso doente não se encontrou déficit hormonal. Em relação à maturidade sexual os dados são contraditórios. Carey ⁽¹⁹⁾ constatou atraso da puberdade que tomou como um aspecto consistente no SC. No entanto essa consistência não se confirmou, havendo casos de puberdade precoce ⁽²³⁾. Há inclusivamente dois casos de fertilidade em mulheres com SC ^(15, 24). Num dos casos a criança apresentava discreto atraso psicomotor que foi atribuído à falta de estimulação ou ao facto de ser heterozigoto para uma doença autossómica recessiva, à imagem do que está descrito noutras patologias ⁽²⁴⁾.

Num estudo efectuado em 20 pacientes finlandeses com SC, todos tinham tido períodos isolados de granulocitopenia desde uma idade precoce. A granulocitopenia era ligeira a moderada, não cíclica e nunca fatal. A maioria dos doentes sofreu de episódios repetidos ou prolongados de gengivite ou infecções da pele ⁽²⁵⁾. Parece evi-

dente que as alterações da série branca estão relacionadas com a nacionalidade dos pacientes, estando ausentes nesta criança cuja paternidade é desconhecida.

Apesar das alterações otorrinolaringológicas não fazem parte das alterações típicas deste síndrome, Cohen mencionou a hipótese da hipertrofia dos adenóides e respiração oral provocarem a boca entreaberta com incisivos proeminentes ⁽²⁶⁾. Neste caso clínico a hipertrofia dos adenóides e das amígdalas, conjuntamente com o micrognatismo, obesidade e hipotonia, explicarão pelo menos em parte a descompensação cardíaca que motivou o internamento. Por outro lado, a observação pela Cardiologia Pediátrica descrevendo alterações funcionais do ventrículo direito, que foram transitórias, levanta a hipótese de esta insuficiência cardíaca estar relacionada com disfunção miocárdica transitória, já descrita em casos anteriores ^(11, 23).

A variabilidade fenotípica destes doentes pode indicar que nem todas as manifestações estão verdadeiramente relacionadas com o defeito genético, e que podem resultar de outros factores hereditários ou ambientais. Essa heterogeneidade aliada ao desconhecimento do síndrome, levam a que sejam atribuídos inadequadamente diagnósticos como; S. de Marfan, S. de Soto, hipotiroidismo, disfunção cerebral mínima, e mais frequentemente «atraso mental de causa desconhecida» ⁽¹⁷⁾. Desde 1968 que Norio *et al* seguiam 3 doentes com características comuns a que chamaram S. Pepper, nome da família estudada. Só mais tarde se aperceberam que se tratava do SC, sendo portanto sinónimos ⁽¹¹⁾.

A combinação de obesidade e atraso mental é comum a alguns síndromas bem conhecidos, como o S. de Prader-Willi e S. de Laurence-Moon-Biedel. No entanto as características crânio-faciais, as anomalias dos pés e mãos, e a obesidade de distribuição típica (troncular e não generalizada) e de aparecimento tardio (a partir dos 5 anos e não nos primeiros 2 anos de vida) facilmente distinguem o SC destas patologias ^(12, 19).

A patogénese deste síndrome pleomórfico permanece desconhecida. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e não existem testes diagnósticos específicos. Essa poderá ser a razão da grande heterogeneidade entre pacientes com o presumível diagnóstico de SC. O diagnóstico é muitas vezes difícil antes da idade escolar ⁽²⁾, dado algumas das características típicas não estarem presentes antes dos 5 anos ⁽¹⁷⁾. Salienta-se que na literatura, os casos clínicos diagnosticados em crianças com idade inferior a dez anos são escassos ^(5, 6, 21, 27).

Esta patologia pertence ao grupo de mais de 30 doenças raras recessivas com grande representatividade na Finlândia. Nesse país foi conduzido um estudo com o intuito de pesquisar a anatomia do cérebro destes doentes. Foram realizadas ressonâncias magnéticas nucleares (RMN) do cérebro em 18 doentes e comparadas com um grupo controle.

O principal achado foi um relativo aumento do corpo caloso, sem alteração da intensidade de sinal da substância branca e cinzenta. O estudo do cérebro é particularmente interessante nestes doentes dado existir, para além do atraso mental, um perfil psicológico típico (alegres, colaborantes e sociáveis). Foi a primeira vez que se detectou um relativo aumento do corpo caloso em doentes com atraso mental. A RMN neste síndrome só por si não é diagnóstica, mas pode reforçar uma suspeita clínica na presença de microcefalia com corpo caloso relativamente aumentado⁽¹⁶⁾.

Conclusão

A criança aqui apresentada, à semelhança do que acontece com muitos outros casos na literatura, permaneceu sem diagnóstico durante cerca de 8 anos. Se por um lado o aparecimento tardio de algumas manifestações dificulta o seu diagnóstico, por outro o facto de ser uma doença relativamente rara leva a que seja muitas vezes subdiagnosticada. O reconhecimento da doença é necessário para travar uma escala infinita de exames a que estes doentes são sujeitos a permitir a actuação atempada de uma equipa multidisciplinar. Esta deverá ser constituída pelo pediatra, com especial intervenção nas dificuldades de alimentação e atraso de desenvolvimento, o endocrinologista dada a baixa estatura, obesidade e possíveis alterações da puberdade e o geneticista para aconselhamento genético. É também necessário o apoio do oftalmologista, estomatologista, ortopedista e fisioterapeuta.

Dado não existir nenhum teste laboratorial patognomónico, o SC deve entrar no diagnóstico diferencial de toda a criança com atraso mental, obesidade e síndrome polimformativo de causa desconhecida.

Bibliografia

1. Cohen M M, Hall B D, Smith D W, Graham C B, Lampert K J. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J Pediatr* 1973; 83(2): 280-4.
2. Tahvanainen E, Norio R, Karila E, Ranta S, Weissenbach J, Sistonen P, de la Chapelle A. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet* 1994; 7(2): 201-4.
3. Kivitie-Kallio S, Eronen M, Lipsanen-Nyman M, Marttinen E, Norio R. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet* 1999; 56(1): 41-50.
4. Escobar V. (1990). Cohen syndrome. In: Birth Defects Encyclopedia, M. L. Buyse ed., Center for Birth Defects Information Services, Inc., Dover, in association with Blackwell Scientific Publications, 424-5.
5. Martinez J A, Peñas J J G, Lizana J R, Gonzalez C D, Castroviejo I P, Síndrome de Cohen: Presentación de los casos de gemelas. *An Esp Pediatr* 1991; 34 (1): 83-5.
6. Ferré P, Fournet J P, Courpotion C, Le syndrome de Cohen, une affection autosomique récessive? *Arch Fr Pediatr* 1982; 39: 159-60.
7. Balestrazzi P, Corrini L, Villani G, Bolla M P, Casa F, Bernasconi S, The Cohen syndrome: clinical and endocrinological studies of two new cases. *J Med Genet* 1980; 17(6): 430-2.
8. Massa G, Doods L, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Growth hormone deficiency in a girl with the Cohen syndrome. *J Med Genet* 1991; 28(1): 48-50.
9. Goecke T, Majecki F, Kauther K D, Sterzel U, Mental retardation, hypotonia, obesity, ocular, facial, dental, and limb abnormalities (Cohen syndrome); report of three patients. *Eur J Pediatr* 1982; 138(4): 338-40.
10. Young I D, Moore J R, Intrafamilial variation in Cohen syndrome. *J Med Genet* 1987; 24(8): 488-92.
11. Norio R, Raitta C, Lindahl E, Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. *Clin Genet* 1984; 25(1): 1-14.
12. Friedman E, Sack J, The Cohen syndrome: report of five new cases and a review of the literature. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982; 2(3): 193-200.
13. Mehes K, Kosztolanyi G, Kardos M, Horvath M, Cohen syndrome: a connective tissue disorder? *Am J Med Genet* 1988; 31(1): 131-3.
14. Kindo I, Nagataki S, Miyagi N, The Cohen syndrome: does mottled retina separate a Finnish and a Jewish type? *Am J Med Genet* 1990; 37(1): 109-13.
15. Kousseff B G, Cohen syndrome: further delineation and inheritance. *Am J Med Genet* 1981; 9(1): 25-30.
16. Kivitie-Kallio S, Autti T, Salonen O, Norio R, MRI of the brain in the Cohen syndrome: a relatively large corpus callosum in patients with mental retardation and microcephaly. *Neuropediatrics* 1998; 29(6): 298-301.
17. Sack J, Friedman E, The Cohen syndrome in Israel. *Israel J Med Sci* 1986; 22(11): 766-70.
18. Smith D W. (1976). Recognizable Patterns of Human Malformation, 2nd. Ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
19. Carey J C, Hall B D, Confirmation of the Cohen syndrome. *J Pediatr* 1978; 93(2): 239-44.
20. Sack J, Friedman E, Cardiac involvement in the Cohen syndrome: a case report. *Clin Genet* 1980; 17(15): 317-9.
21. North C, Patton M A, Baraitser M, Winter R M, The clinical features of the Cohen syndrome: further case reports. *J Med Genet* 1985; 22: 131-4.
22. Wood S. Report of the first international workshop on human chromosome 8 mapping. *Cytogenet. Cell Genet* 1993; 64: 134-41.
23. North K N, Fulton A B, Whiteman D. A. H.: Identical twins with Cohen syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58(1): 54-8.
24. Fryns J P, Lemmens F, van den Berghe H. Cohen syndrome: fertility in a female patient. *Clin Genet* 1991; 40(6): 461-4.
25. Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98(2): 308-11.
26. Schlichtemeier T L, Tomlinson G E, Kamen B A, Waber L J, Wilson G N. Multiple coagulation defects and the Cohen syndrome. *Clin Genet* 1994; 45(4): 212-6.
27. Fryns J P. Cohen Syndrome: the clinical symptoms and stigmata at a young age. *Clin Genet* 1996; 49: 237-41.