

Síndrome Cerebro-Costo-Mandibular. A Propósito de Um Caso Clínico

CÉU R. MOTA ¹, C. TAVARES ¹, A. OVELHEIRO ², A. SOUSA ², A. DOMINGUES ²,
A. FIGUEIREDO ³, C. SANTOS ⁴, M. R. LIMA ¹

¹ Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães – Porto

² Serviço de Pediatria Hospital de St.º Tirso

³ Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial do Hospital Pedro Hispano

⁴ Serviço de Radiologia do Hospital Geral de St.º António

Resumo

A Síndrome Cerebrocostomandibular é caracterizada logo ao nascimento por uma sequência de Pierre Robin grave (micrognatia grave, fenda do palato e glossoptosis) e defeitos posteriores da grade costal, ocorrendo atraso mental em 50% dos casos que sobrevivem. A morte por complicações respiratórias ocorre em 40% dos casos antes do primeiro ano de vida. Os autores descrevem um caso de Síndrome Cerebrocostomandibular com evolução clínica favorável. A Síndrome Cerebrocostomandibular é uma situação rara com cerca de 50 casos descritos mundialmente cuja etiopatogenia e mecanismo de hereditariedade são ainda pouco conhecidos.

Palavras-Chave: Sequência de Pierre Robin; Fenda do palato; Anomalias posteriores das costelas; Síndrome Cerebrocostomandibular.

Summary

Cerebro-Costo-Mandibular Syndrome: Concerning Case Report

Cerebrocostomandibular syndrome is characterized at birth by severe Pierre Robin sequence (a very small jaw, cleft palate and glossoptosis) rib defects, and mental retardation in about half of those who survive. Death from respiratory complications occurs in 40% of cases before one year of age. We report a case of Cerebrocostomandibular syndrome with good evolution at the moment. The Cerebrocostomandibular syndrome is a rare condition with fifty cases described so far worldwide. Its etiology and inheritance remain unclear.

Key-Words: Pierre Robin sequence; Cleft palate; Rib posterior gap-defects; Cerebrocostomandibular syndrome.

Correspondência: Dr.º Céu Rocha Mota
IGM, Praça Pedro Nunes, 88
4050-466 Porto
Tel.: (22) 607 03 99 / (22) 607 03 99
E-mail: ceu.mota@igmjm.pt

Aceite para publicação em 29/02/2000.
Entregue para publicação em 15/05/99.

Introdução

Smith e colab. em 1966 e posteriormente Kringelbach em 1968 descrevem uma síndrome caracterizada por ⁽¹⁻²⁾; defeitos costo-vertebrais múltiplos, micrognatia ou sequência de Pierre Robin, glossoptosis e anomalias do palato.

Em 1970 McNicholl denominou esta síndrome como Síndrome Cerebro-Costo-Mandibular (SCCM) (MIM N.º 117650) ⁽¹⁻⁴⁾. Embora estejam descritas anomalias estruturais e funcionais do sistema nervoso central nestes doentes o atraso mental não é na maioria dos casos inerente à síndrome sendo geralmente secundário a hipoxia ou síndrome de dificuldade respiratória neonatal grave, causados pela glossoptosis ou pelo tórax deformado ⁽²⁻⁴⁾. A microcefalia ocorre só em aproximadamente 1/3 dos doentes facto que levou outros autores a sugerirem a designação de síndrome costumandibular como mais correcta, pois a micrognatia e as anomalias da grade costal são obrigatórias para o seu diagnóstico ^(2-3, 6). Posteriormente outros autores descreveram as seguintes anomalias associadas: atraso psicomotor, défice de crescimento pré e pós-natal, anomalias da traqueia, surdez, cardiopatia, anomalias renais e outras menos frequentes ⁽²⁻³⁾.

O prognóstico é mau devido aos frequentes problemas respiratórios e às anomalias neurológicas presentes na altura do diagnóstico ou posteriormente (geralmente secundárias à anoxia perinatal). A alta taxa de mortalidade associada a esta síndrome realça a importância de um diagnóstico precoce para que a terapêutica de suporte possa ser iniciada a tempo de evitar sequelas futuras.

Quanto à sua etiologia esta é ainda desconhecida e parece heterogénea, estando descritos até ao momento aproximadamente 50 casos, dos quais a maioria são esporádicos. Alguns casos familiares apresentavam padrão

autossômico dominante, embora com uma penetrância e expressividade muito variável. Outros casos familiares descritos associavam-se a consanguinidade ou relatavam mais do que um irmão afectado com pais normais, sugerindo um padrão autossômico recessivo⁽²⁻¹³⁾. A observação cuidadosa dos pais (clínica e radiológica) é necessária antes de se efectuar um aconselhamento genético. O diagnóstico pré-natal é possível por ecografias de alta resolução no segundo trimestre da gravidez⁽¹⁰⁻¹³⁾. Apresentamos um novo doente com SCCM que apresenta boa evolução até ao momento e descrevemos a sua orientação bem como o aconselhamento genético efectuado.

Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino com 13 dias de vida enviado a consulta de Genética, urgente por apresentar síndrome polimalformativa. Pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. História familiar negativa para anomalias congénitas.

IGIP, gestação de termo e sem intercorrências. Somatometria adequada à idade gestacional com peso = 3510g (P50), comprimento = 52,5 cm (P75) e perímetro cefálico = 35,3 cm (P50). Apgar 6/8 ao 1.º e 5.º minuto respectivamente. No exame objectivo neonatal foram detectados sinais dismórficos da face e dificuldade respiratória que evoluiu favoravelmente necessitando apenas de suplemento de oxigénio nunca superior a 40% de FiO₂.

Aos 13 dias de vida ainda em internamento foi enviado a consulta de Genética para esclarecimento do seu diagnóstico. No exame objectivo apresentava face com sequência de Pierre-Robin (Figs. 1 e 2) (micrognatia grave, fenda do palato mole em forma de U e glossoptose), pavilhões auriculares grandes e com implantação posterior, pescoço curto, tórax em forma de sino com acentuada retracção costal e laxidez articular. Restante exame físico e neurológico normal, enzimas musculares normais.

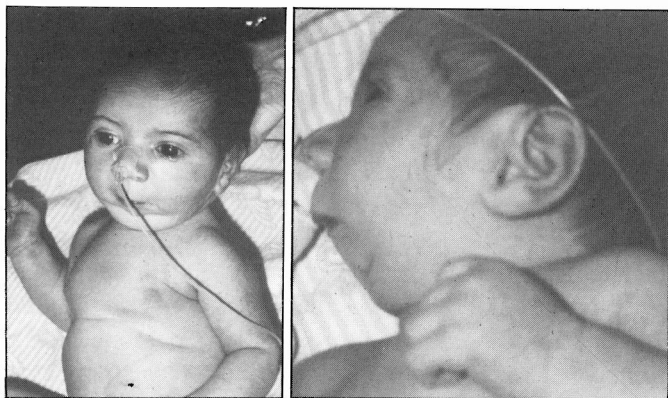


FIG. 1 – Face e perfil do doente com 13 dias de vida.

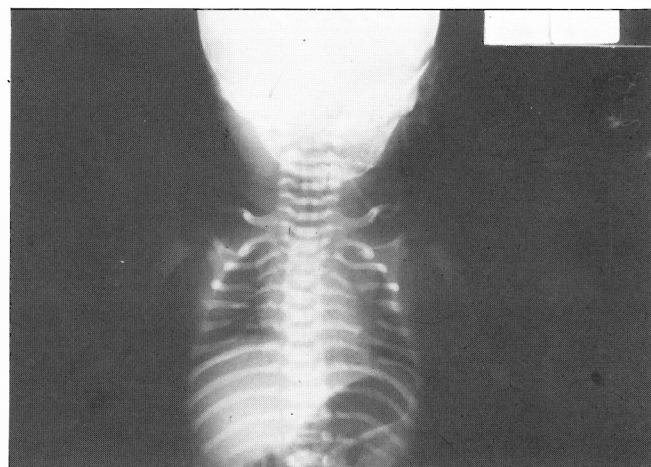


FIG. 2 – Radiografia do tórax com múltiplos defeitos costais posteriores.

Os exames complementares efectuados revelaram: cariótipo 46XY; estudo metabólico (lactato, piruvato, amónia, aminoácidos, ácidos gordos de cadeia muito longa, ácidos orgânicos) e bioquímico (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, glicose, ureia, creatinina, transaminases, proteínas totais) sérico e urinário normal; ecografias cerebral, renal, cardíaca e abdominal normais; radiografia do tórax com defeitos múltiplos bilaterais de vários arcos costais desde o 2.º até ao 6.º à direita e desde o 3.º até ao 7.º à esquerda; potenciais evocados auditivos normais, tomografia axial computadorizada cerebral normal e tomografia axial computadorizada da mandíbula que mostrou marcada micrognatia com còndilos mandibulares presentes e fenda palatina.

Manteve-se internado durante o primeiro mês de vida por dificuldade respiratória sem necessidade de ventilação artificial e dificuldade de deglutição que obrigou a alimentação por sonda nasogástrica. Apresentou boa evolução estaturoponderal e do desenvolvimento psicomotor até à data. Os pais não apresentaram qualquer sinal clínico ou radiológico da doença. Foi orientado para consulta de fisioterapia e cirurgia maxilofacial estando programado início de correcção da micrognatia devido à grande hipoplasia dos ramos mandibulares aos 8 meses e da fenda aos 12 meses de idade.

Discussão

A patogénese da SCCM continua por se conhecer. Foi porém já demonstrado em estudos histopatológicos fetais que existe uma alteração na transição do mesênquima primitivo para a cartilagem⁽²⁻⁹⁾, que levará a uma deficiente fusão dos centros de ossificação da porção posterior das costelas (com origem nos sómitos vertebrais) com a

porção anterior (com origem no prato lateral da mesoderme) (12-13). Estudos experimentais apontam alguns genes responsáveis pelo desenvolvimento embrionário (myogenic factor 5 e gooseoid) como genes candidatos para a etiologia da SCCM (9). A hipótese de mutações nestes dois genes é recente, sendo necessário mais estudos para validar esta hipótese.

O número relativamente baixo de doentes descritos e a escassez de casos familiares torna difícil a caracterização genética da SCCM, sendo uma síndrome em que ocorre heterogeneidade genética, apesar de alguns autores favorecerem a hipótese de uma hereditariedade autossômica dominante com uma elevada taxa de mutações de novo (9-12). Até ao momento não foram detectadas anomalias cromossômicas nos doentes descritos nem relação com exposição materna e teratogênicos (2, 4, 9-11).

As anomalias congénitas major desta síndrome são a micrognatia ou sequência de Pierre Robin e os defeitos das costelas. Os defeitos costais variam desde pequenas fissuras nas costelas dorsais (mais frequentemente a 5-20 mm do ângulo costal posterior) até costelas rudimentares ou aplásicas, podendo estar envolvidas apenas uma ou várias costelas (1, 2). É geralmente um defeito bilateral mas pode ser assimétrico. As fissuras costais são compostas por tecido mesenquimatoso primitivo com zonas de calcificação focal que com o tempo evoluem para pseudoartroses, podendo ocultar as fendas. Uma radiografia do tórax é mandatória em todos os recém-nascidos com anomalia de Pierre Robin ou micrognatia grave e obstrução respiratória, pois na ausência da radiografia o diagnóstico desta síndrome pode não ser efectuado (9-12). Em relação à micrognatia esta pode ocorrer isoladamente ou estar associada a anomalias do palato, o nosso doente apresentava uma fenda do palato mole em forma de U e glossoptose.

O tratamento precoce com medidas de ventilação ou suporte vital eficazes aumentou os sobreviventes e diminuiu as sequelas nestes doentes. No entanto, aproximadamente 50% dos doentes morre no 1.º ano de vida, a maioria destes no período neonatal, sendo a principal causa de morte a insuficiência respiratória por instabilidade da grade costal e pelas anomalias craneofaciais (2). Dos sobreviventes, 60 a 70% apresenta um desenvolvimento neurológico anormal, e os doentes que evoluem com atraso psicomotor geralmente apresentam lesão orgânico-estrutural do SNC (microcefalia, hemorragia, quistos porencéfálicos ou defeitos de mielinização) ou sequelas de hipoxia neonatal (2, 6).

O quadro 1 compara as anomalias do nosso doente com as que ocorreram nos outros casos descritos na literatura e a sua frequência.

O diagnóstico diferencial compreende os quadros clínicos que também incluem a anomalia de Pierre-Robin

(micrognatia+alterações do palato+glossoptosis) tais como: S. Stickler, fetopatia por hidantoína, S. Alcoólico-fetal (SAF), S. Moebius, Trissomia 18 e o S. Costovertebral (SCV) (2, 4). Nestas várias patologias ocorrem anomalias que não fazem parte do quadro do SCCM e que o nosso doente não apresentou, permitindo excluí-las, nomeadamente:

- anomalias radiológicas (displasia espondiloepifisária no S. Stickler, hiperplasia das falanges distais na fetopatia por hidantoína, alterações vertebrais descritas no SCV);
- ausência das dismorfias faciais (presentes no SAF);
- ausência dos sinais de atingimento dos pares craneanos (presentes no S. Moebius);
- ausência de ingestão medicamentosa ou de teratogênicos durante a gravidez;
- cariótipo normal (46,XY).

QUADRO I

Comparação das anomalias do caso descrito com a frequência (%) estimada nos casos descritos por Plotz et al., 1996

		%
Fendas costais bilaterais	+	98
Outras anomalias grade costal	+	
Micrognatia	+	100
Fenda do palato ou palato alto e arqueado	+	91
Glossoptosis	+	66
Alterações cerebrais/RM	-	41
Microcefalia	-	40
Anomalias ortopédicas	-	36
Surdez de condução	-	10
Problemas ortodônticos	?	
História familiar positiva	-	

+ (presente)

- (ausente)

O nosso doente apresentava os sinais cardinais da SCCM que permitiram um diagnóstico rápido e uma orientação clínica personalizada em relação a esta patologia. O apoio de uma equipe multidisciplinar permitiu estabelecer um prognóstico que tranquilizou os pais, e actualmente verifica-se uma boa evolução clínica com normal desenvolvimento psicomotor do doente.

A ausência de consanguinidade no casal, o exame objectivo e radiológico normal dos pais e a descrição da maioria dos casos na literatura como esporádicos favorece um risco de recorrência em futuras gestações praticamente desprezível (inferior a 1%) para este casal, não podendo obviamente ser excluído o risco inerente a possível mosaicismo gonadal. Contudo, o diagnóstico pré-natal específico com ecografias seriadas de alta resolução é possível no 2.º trimestre de gestação (visualização da

micrognatia e/ou dos defeitos da grade costal), sobretudo após o diagnóstico de um caso index prévio. Foram já publicados vários casos desta patologia com diagnóstico pré-natal, e num dos casos a investigação de uma translucência da nuca aumentada às 11-12 semanas de gravidez conduziu ao diagnóstico de SCCM às 18 semanas de gestação mesmo sem existência de prévio caso index^(9, 11, 13).

Bibliografia

1. McNicholl B, Egan-Mitchell B, Murray JP, Doyle JF, Kennedy JD, Crome L: cerebro-costo-mandibular syndrome: a new familial developmental disorder. *Arch Dis Child* 1970; 45: 421-4.
2. Gómez JC, Soler JLF, González CG, Marfil VE, Vidales Blanco MA, Varela MC: Síndrome cerebrocostomandibular. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 369-72.
3. Leroy JG, Devos EA, Vanden Bulcke LJ, Robbe NS. Cerebro-costo-mandibular syndrome with autosomal dominant inheritance. *J Pediatr* 1981; 99: 441-3.
4. McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man; 12.^a ed, Baltimore, The John Hopkins University Press, 1998.
5. Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation; 5.^a ed, Philadelphia, WB Saunders Company; 1997.
6. Hennekam RCM, Becmer FA, Hujibers WAR, Hustinx PA, van Sprang FJ. The cerebro-costo-mandibular syndrome: third report of familial occurrence. *Clin Genet* 1985; 28: 118-21.
7. Williams HJ, Sane SM. Cerebro-costo-mandibular syndrome: long term follow-up of a patient and review of the literature. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 1223-8.
8. Kang YK, Lee SK, Chi JG. Maxillo-mandibular development in cerebrocostomandibular syndrome. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 717-24.
9. Hennekam R, Goldschmeding R. Complete absence of rib ossification and ear anomalies: extreme expression of cerebro-costo-mandibular syndrome? *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 71-4.
10. Plotz FB, van Essen AJ, Bosschaart F, Bos AP. Cerebro-costo-mandibular syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 286-93.
11. Ibba RM, Corda A, Zoppi MA, Floris M, Todde P, Monni GL. Cerebro-costo-mandibular syndrome: early sonographic prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 142-4.
12. Ende van den JJ, Schrandt-Stumpel C, Rupperecht E, Meinecke P, de Die-Smulders C, Hamel BCJ. The cerebro-costo-mandibular syndrome: seven patients and review of the literature. *Clinical Dysmorphology* 1998; 7: 87-95.
13. Kirk EPE, Arbuckle S, Ramm PL, Adès LC. Severe micrognathia, cleft palate, absent olfactory tract, and abnormal rib development: cerebro-costo-mandibular syndrome or a new syndrome? *Am J Med Genet* 1999; 84: 120-4.