

Síndrome de Pfeiffer de Tipo 2 – Caso Clínico

EDUARDO ALMEIDA ⁽¹⁾, EGAS MOURA ⁽¹⁾, MARGARIDA GUEDES ⁽¹⁾, FILOMENA TABORDA ⁽²⁾,
LUÍS TÁVORA ⁽³⁾, SIMÃO PEDRO FRUTUOSO ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António

⁽²⁾ Serviço de Obstetrícia e Medicina Materno Fetal do Hospital Geral de Santo António

⁽³⁾ Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Santa Maria (Lisboa)

⁽⁴⁾ Serviço de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos do Hospital Geral de Santo António

Resumo

Em 1964, Pfeiffer descreveu um síndrome que consistia em craniosinostose, hipoplasia da face, polegares largos e desviados medialmente, haluxes largos e grandes e outras anomalias esqueléticas.

Descreve-se um lactente do sexo feminino, segundo filho de pais saudáveis e não consanguíneos, que preenche os critérios diagnósticos do Síndrome de Pfeiffer de tipo 2.

Discutem-se os aspectos clínicos, radiológicos e genéticos deste síndrome.

Palavras-Chave: Síndrome de Pfeiffer, crânio em trevo.

Summary

Pfeiffer Syndrome Type 2 – Clinical Report

In 1964, Pfeiffer described a syndrome consisting of craniosynostosis, midface hypoplasia, broad and medially deviated thumbs, broad great toes and other skeletal anomalies. The authors describe a female baby product of a second full-term uncomplicated pregnancy, mother and father normals and unrelated. She had all the diagnostic criteria of type 2 Pfeiffer's Syndrome.

The clinical, radiological and genetics aspects of this syndrome are discussed.

Key-Words: Pfeiffer's syndrome, cloverleaf skull.

Introdução

Descrito pela primeira vez em 1964, o Síndrome de Pfeiffer (SP) é uma doença autossómica dominante que inclui craniosinostose, hipoplasia da face, polegares lar-

gos e desviados medialmente, haluxes grandes e largos e outras anomalias esqueléticas. Esta alteração é clinicamente heterogénea ⁽¹⁾.

Este síndrome pertence ao grupo das acrocefalosindactilias que se caracterizam por encerramento prematuro das suturas cranianas e anomalias das mãos e pés. McKusick classifica as acrocefalosindactilias em três tipos (I, III e V) considerando o SP como sendo do tipo V ⁽²⁾.

Em 1993, com base em achados clínicos, Cohen dividiu o SP em três tipos clínicos com implicações diagnósticas e prognósticas ⁽³⁾. De acordo com a classificação de Cohen, o tipo 1 é o «clássico» SP descrito por Pfeiffer e representa a expressão menos grave. Estes indivíduos apresentam craniosinostose, hipoplasia ligeira da face com pouca ou nenhuma proptose ocular, polegares levemente largos e minimamente desviados e haluxes grandes e largos. O tipo 2 representa a mais grave afecção, com crânio em trevo, hipoplasia da face, proptose ocular acentuada, múltiplas anomalias esqueléticas (sinostose rádio-ulnar-umeral, polegares largos e desviados e haluxes grandes e largos) e sindactilia variável. Finalmente o tipo 3 representa uma forma intermédia. Os indivíduos deste grupo têm as deformidades faciais e do esqueleto observadas no tipo 2, não apresentando crânio em trevo. O prognóstico da doença depende do tipo a que pertence ^(3, 4). O tipo 1 geralmente tem um bom prognóstico e na maioria dos casos a inteligência é normal. Tem transmissão autossómica dominante. Os tipos 2 e 3 têm, geralmente, mau prognóstico, estando associados a alterações graves no crescimento e desenvolvimento, com a morte a ocorrer nos dois primeiros anos. Todos os casos relatados são esporádicos. Existe no entanto alguma sobreposição entre os três tipos.

Descreve-se, em seguida, o caso clínico de um lactente que preenche os critérios diagnósticos de SP de tipo 2.

Correspondência: Eduardo Oliveira de Almeida
Praceta Coopermaia, 139 - 6.º D
4470-025 Maia

Aceite para publicação em 24/10/2000.

Entregue para publicação em 28/08/2000.

Caso Clínico

Lactente, sexo feminino, nascido em Março de 1996, segundo filho de pais saudáveis, não consanguíneos, com idades de 37 (pai) e 30 (mãe) anos. Irmão de 7 anos de idade, saudável. História familiar negativa relativamente a doenças hereditárias ou malformações congénitas. Gestação vigiada, detectando-se trigonocefalia fetal em ecografia realizada no segundo trimestre (Figura 1), confirmada por ressonância magnética pré-natal (Figura 2). Cariótipo fetal 46 XX. Parto por cesariana às 39 semanas. Índice de Apgar 2/7/9 ao 1.º, 5.º e 10.º minutos respectivamente. Somatometria adequada à idade gestacional.



FIG. 1 – Ecografia pré-natal: trigonocefalia.

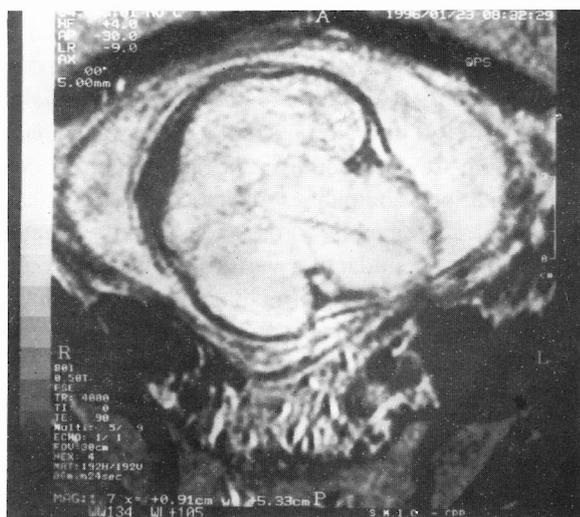


FIG. 2 – Ressonância magnética pré-natal: trigonocefalia.

Apresentava síndrome dismórfico sugestivo de SP com crânio em trevo, hipertelorismo, proptose ocular (Figura 3) cataratas polares posteriores, anquilose dos cotovelos, polegares e haluxes largos e varos (figura 4 e 5) e atresia bilateral das coanas.

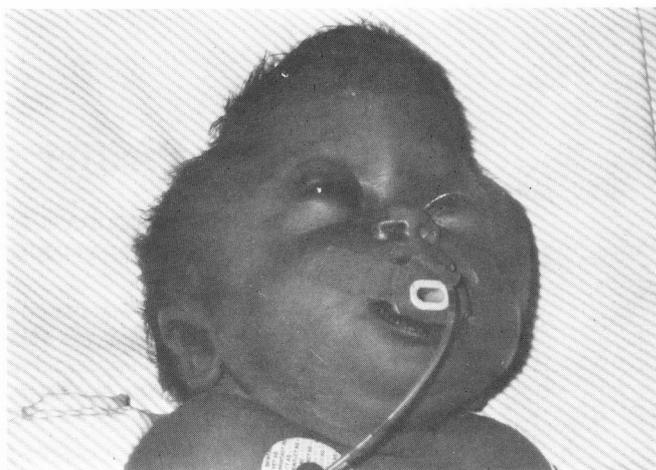


FIG. 3 – Aspecto físico do recém-nascido no 1.º dia de vida.

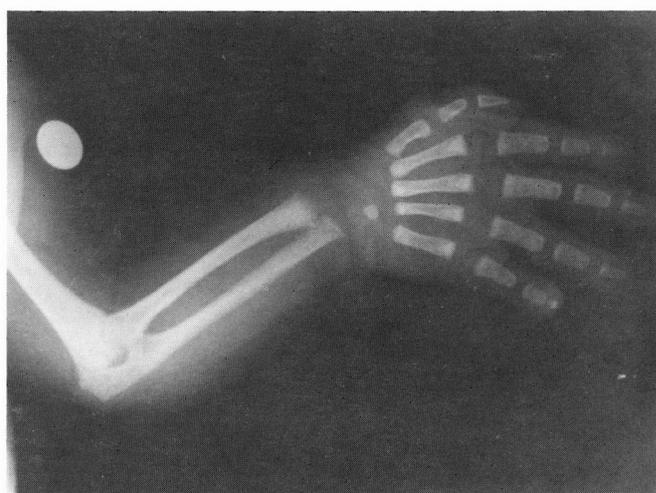


FIG. 4 – Radiografia do membro superior: sinostose rádio-ulnar.



FIG. 5 – Radiografia do pé: halux largo e varo.

Evolução

O estudo radiológico do crânio revelou craniosinostose de múltiplas suturas (Figura 6).

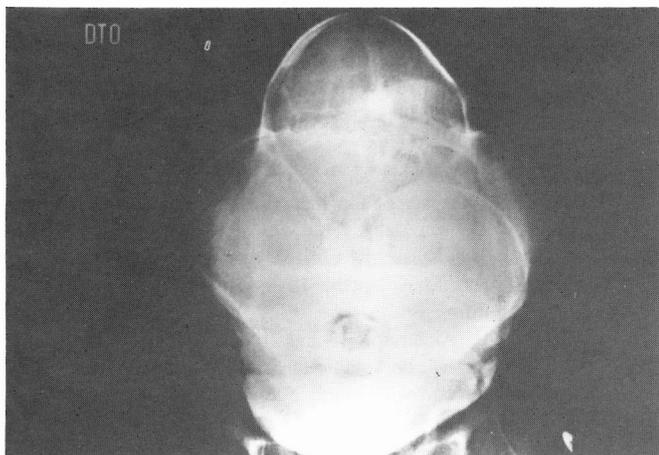


FIG. 6 – Radiografia anteroposterior do crânio.

A TAC cerebral mostrou parênquima encefálico sem anomalias estruturais, apesar de deformado.

A craniectomia de descompressão dos parietais, temporal e frontal com preservação da barra fronto-orbitária foi realizada ao mês de idade, dado o risco de atrofia óptica e de hipertensão intracraniana. Cerca de quinze dias depois foi detectada hidrocefalia, sem indicação cirúrgica nesta fase.

Aos quatro meses de idade verificou-se um aumento da hidrocefalia supratentorial associada a leucomalácia periventricular e a áreas de hipodensidade subcortical. Foi então colocado um sistema de derivação ventrículo peritoneal.

Cerca de um mês depois foi realizada nova intervenção neurocirúrgica com remodelagem fronto-orbitária e avanço frontal.

Foi reavaliada quinze dias depois, verificando-se um controle da hipertensão intracraniana, da hidrocefalia e da luxação ocular.

Foi efectuada cirurgia de correcção da atresia coanal ao décimo dia de vida. Manteve cânulas de drenagem em ambas as narinas até aos seis meses de idade com necessidade de aspiração regular, tendo recorrido diversas vezes ao serviço de urgência por dificuldade respiratória devido à sua obstrução.

Teve vários episódios de apneias obstrutivas por queda da língua, que revertiam após colocação da chupeta, já que a cavidade bucal era pequena e a língua era comparativamente grande.

Apresentava cataratas polares posteriores congénitas, sendo detectado aos quatro meses de idade queratite

grave no olho direito, apesar da colocação constante de lágrimas artificiais.

Como intercorrências infecciosas destaca-se varicela aos três meses, sépsis a estafilococcus aureus aos seis meses e aos oito meses pneumonia grave a estreptococcus α hemolítico. Por apresentar, nesta última intercorrência, agravamento da dificuldade respiratória, foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Geral de Santo António onde foi submetida a ventilação mecânica durante seis dias, apresentando contudo uma recuperação clínica favorável.

Manteve sempre uma má evolução estatura-ponderal e um atraso grave do desenvolvimento psicomotor.

Aos nove meses de idade teve nova intercorrência infecciosa, tendo sido transferida de outro hospital para o Hospital Geral de Santo António onde deu entrada em paragem cardiorespiratória, que apesar das manobras de reanimação se revelaria irreversível.

Discussão

O caso clínico descrito enquadra-se num quadro de SP de tipo 2, caracterizado por crânio em trevo, proptose ocular, atresia das coanas, anquilose dos cotovelos e polegares e haluxes largos e varos ⁽⁵⁾.

O crânio em trevo é uma alteração congénita rara devida à fusão intrauterina das suturas cranianas, que pode ocorrer isolada ou como parte de um síndrome malformativo ⁽⁶⁾. A hidrocefalia e o aumento da pressão intracraniana são algumas das anomalias do sistema nervoso central que podem surgir.

Geralmente a cirurgia está indicada para: 1) descompressão cerebral, 2) prevenção da lesão ocular e dos nervos ópticos e 3) motivos cosméticos ⁽⁷⁾.

Quando ocorre no contexto de um SP de tipo 2 o prognóstico destas crianças é pobre. Normalmente está associado a morte nos primeiros anos de vida ou a atraso mental grave, dependendo da gravidade da anomalia craniana ou da presença ou ausência de alterações associadas ⁽⁸⁾.

Dado o risco de atrofia óptica, esta criança realizou cirurgia de descompressão ao mês de idade. Não foi possível evitar o aparecimento de hidrocefalia, sendo colocado um sistema de derivação ventrículo peritoneal e realizada nova intervenção neurocirúrgica que controlou a hipertensão intracraniana, a hidrocefalia e a luxação ocular.

Outra causa importante de morbidade e de mortalidade são as alterações congénitas das vias aéreas superiores. A hipóxia e a hipoventilação crónica vão contribuir para as alterações neurológicas verificadas nestes pacientes.

Causas frequentes de morte referidas na literatura são a broncopneumonia, especialmente pós aspiração e complicações pós operatórias^(9, 10). Neste caso ocorreu pneumonia e mantiveram-se vários episódios de apneias obstrutivas e alguns quadros de dificuldade respiratória.

Foi submetida a vários internamentos prolongados, alguns pós cirúrgicos, outros por infecções respiratórias graves.

Associado a este quadro verificou-se uma má evolução ponderal e um atraso grave no desenvolvimento psicomotor.

O diagnóstico de SP de tipo 2 pode ser baseado em achados ecográficos pré-natais⁽¹¹⁾.

No caso apresentado só foi possível demonstrar ecograficamente a trigonocefalia fetal, que, isoladamente, não preenche os critérios diagnósticos de SP de tipo 2.

Os pais foram informados da possibilidade de se tratar de uma patologia com prognóstico reservado, mas por recusa informada do casal não foi realizada a interrupção médica da gravidez.

Recentemente foram encontradas mutações nos genes do receptor 1 e 2 do factor de crescimento dos fibroblastos nos doentes com SP⁽¹²⁾, mas até que se esclareçam melhor os mecanismos moleculares, os achados clínicos continuam a ser a regra base do diagnóstico desta patologia.

O aconselhamento genético efectuado baseou-se no carácter esporádico do SP de tipo 2 e na baixa recorrência em futuras gravidezes, em que o risco é negligível (semelhante à reduzida incidência deste síndrome).

Nota final

No momento da revisão do artigo, os autores tiveram a feliz notícia do nascimento recente de uma irmã perfeitamente saudável.

Bibliografia

1. Pfeiffer RA. Dominant erbliche akrocephalosyndactylie. *Z Kinderheik* 1964; 90: 301-20.
2. Mckusick V. Mendelian Inheritance in Man. 10th edition, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992.
3. Cohen MM Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 1993; 45: 300-7.
4. Robin NH, Scott JA et al. Favorable Prognosis for children with Pfeiffer Syndrome types 2 and 3. Implications for classification. *Am J Med Genet* 1998; 75: 240-4.
5. Plomp AS, Hamel BCJ et al. Pfeiffer Syndrome type 2. Further Delineation and Review of the literature. *Am J Med genet* 1998; 75: 245-51.
6. Hall JG. Craniosynostosis, Kleeblattschadel type. In Buyse, M.L. (ed.) *Birth Defects Encyclopedia* 1990; p. 465 (Cambridge, MA: Blackwell Scientific).
7. Fried H, Liwa J, Andersson H and Johanson B. Growth of the anterior cranial base after craniotomy in infants with premature synostosis of the coronal suture. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983; 17: 99-108.
8. Kroczek RA, Muhlbauer W, Zimmermann I. Cloverleaf skull associated with Pfeiffer Syndrome: Pathology and management. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 442-5.
9. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. *Brit J Plas Surg* 1993; 46: 355-62.
10. Moore MH, Cantrell SB, Trott JA, David DJ. Pfeiffer syndrome: A clinical review. *Cleft Pal-Craniofac J* 1995; 32: 62-70.
11. Bernstein PS, Gross SJ, Cohen DJ et al. Prenatal diagnosis of type 2 Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 425-8.
12. Schell U, Hehr A, Feldman GJ et al. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause Pfeiffer Syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 3: 323-8.