

Condrodisplasia Metafisária de Tipo McKusick – A Propósito de Dois Casos Clínicos

HUMBERTO VASSAL, ISABEL CORDEIRO, ANA MEDEIRA, HELOÍSA SANTOS

*Unidade de Genética. Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria*

Resumo

Descrivem-se dois casos clínicos de condrodisplasia metafisária de tipo McKusick. Trata-se de uma entidade clínica rara, de transmissão autossómica recessiva, caracterizada por baixa estatura, encurtamento dos membros, hipoplasia do sistema piloso, imunodeficiência e anemia. As alterações radiológicas major ocorrem ao nível das metafises dos ossos longos. Embora prevalente entre os Amish e os Finlandeses, é rara entre nós.

Palavras-Chave: Nanismo, displasia metafisária, imunodeficiência, transmissão autossómica recessiva.

Summary

Metaphyseal Chondrodysplasia McKusick Type: Two Case Reports

The authors describe two cases of metaphyseal chondrodysplasia type McKusick, a rare autosomal recessive condition, characterized by short limbed short stature, hypoplastic hair, and defective immunity and erythropoiesis. The major radiological abnormalities are confined to the metaphyseal regions of the tubular bones. Although prevalent among the Amish and the Finnish, is a rare condition in our population.

Key-Words: Dwarfism, metaphyseal dysplasia, immunodeficiency, autosomal recessive inheritance.

Introdução

A condrodisplasia metafisária de tipo McKusick (também designada por hipoplasia da cartilagem-cabelo ou nanismo-imunodeficiência tipo 2) ⁽¹⁾ é uma situação rara, de transmissão autossómica recessiva, descrita por McKusick e col., em 1965, na sequência de estudo em indivíduos de baixa estatura entre a população Amish. Além dos 77 casos descritos por McKusick, depois de 1965 foram descritos mais cerca de 40 casos entre os Amish e cerca de 120 na população finlandesa ⁽²⁻⁷⁾. O número de casos descritos entre outras populações, da Europa e América do Norte, é pequeno, não atingindo a meia centena de casos ^(2, 3, 6). Actualmente a prevalência desta entidade entre os Amish está estimada em 1-2: 1.000 (o que corresponde a uma frequência de portador de 1:10) e na população Finlandesa em 1:23.000 (o que corresponde a uma frequência de portador de 1:76) ^(2, 3, 6-9). Esta prevalência na Finlândia associa-se a uma incidência aumentada de outras raras doenças autossómicas recessivas (cerca de 30), traduzindo muito provavelmente, e apenas, um isolamento regional e nacional de pequenas populações; refira-se que a grande maioria dos ancestrais dos indivíduos finlandeses com esta situação concentram-se numa pequena área do oeste da Finlândia ^(3, 7, 10).

Descrevemos de seguida as características clínicas e radiológicas de dois casos portugueses de condrodisplasia metafisária de tipo McKusick, fazendo de seguida uma breve revisão desta entidade.

Caso I: S.S.M.F., do sexo feminino, de 2 anos de idade, caucasiana, natural e residente em Palmela, foi referenciada à consulta de genética por baixa estatura.

Tratava-se de uma 2.ª filha de pais jovens, não consanguíneos e aparentemente saudáveis. A gravidez foi vigiada medicamente, tendo ocorrido ameaça de aborto ao 3.º mês e sido constatada, ao 6.º mês, paragem de crescimento intrauterino. O parto foi de termo, hospitalar (H. Palmela), eutócico, índice de Apgar (1') de 10, peso

Correspondência: Humberto Vassal / Isabel Cordeiro
Unidade de Genética
Serviço de Pediatria – Piso 8
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz – 1699 Lisboa Codex
Telef. 790 12 98

Entregue para publicação em 07/04/98.
Aceite para publicação em 23/12/98.

nascimento de 3.750 g., comprimento inferior a 40 cm (informação da mãe).

Os pais tinham estatura adequada (pai = 170 cm e mãe = 176 cm), bem como uma irmã de 4 anos. Não existiam outros antecedentes familiares relevantes.

Objectivamente, tratava-se de uma criança de baixa estatura (64 cm, correspondendo ao percentil 50 dos 9 meses), membros curtos, com acentuação da lordose lombar, encurvamento dos membros inferiores e geno varo; as mãos pequenas e os pés curtos e largos com calcanhar saliente; o cabelo louro, esparsa e fino; sobrancelhas esparsas (Fig. 1). O desenvolvimento psico-motor era adequado à idade.

Radiologicamente, era evidente o encurtamento dos ossos longos, com metáfises alargadas, irregulares e com esclerose, alterações estas mais evidentes nas metáfises distais dos fêmures (Fig. 2); nas mãos, encurtamento das falanges, com epifises em forma de cone; apresentava ainda coxa vara.

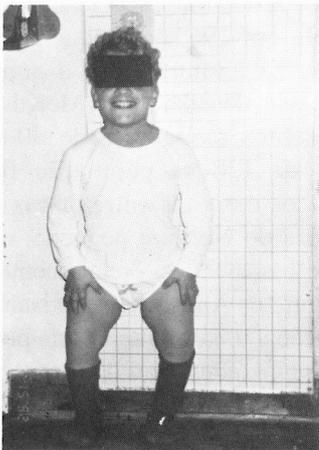


FIG. 1 – Caso I, aos 12 anos de idade: note-se a baixa estatura, o encurvamento dos membros inferiores e geno varo, as mãos pequenas e o cabelo claro.



FIG. 2 – Caso I: encurtamento dos ossos longos dos membros inferiores, com irregularidades metafisárias evidentes nas metáfises distais dos fêmures.

A avaliação analítica, nomeadamente doseamentos hormonais, hemograma e estudo da imunidade celular e humoral foram normais.

Aos 12 anos apresentava uma estatura de 95,5 cm (correspondendo ao percentil 50 dos 3 anos e 3 meses); nesta altura apresentava também hiperlaxidez ligamentar e limitação da extensão do cotovelo.

Não havia história de infecções respiratórias nem de malabsorção intestinal.

Caso II: R.M.F., sexo masculino, 9 anos, caucasiano, natural e residente na ilha Terceira, referenciado à consulta para esclarecimento de nanismo, artralgia e impotência funcional referidas à coxo-femural esquerda.

Era o 3.º filho de pais jovens, não consanguíneos, aparentemente saudáveis. A gravidez tinha sido vigiada, tendo havido ameaça de aborto ao 4.º mês. O parto de termo, hospitalar (H. Angra do Heroísmo), com ventosa, choro imediato e espontâneo, peso ao nascer de 2.300 gr e comprimento de 35 cm (informação verbal). Referência a dificuldades na sucção / deglutição no 1.º mês de vida, tendo sido alimentado por sonda.

Os pais, bem como as duas irmãs, tinham estatura adequada.

Aos 12 meses de vida era evidente o acentuado atraso estaturponderal sugerindo nanismo, tendo sido proposto internamento para avaliação, que os pais recusaram. Nova recusa aos 4 anos. Aos 9 anos surgem dor e impotência funcional referidas à articulação coxo-femural esquerda, tendo feito radiografia da anca que revelou alterações compatíveis com doença de Perthes, motivo porque foi referenciado a um hospital central – Hospital de Santa Maria. Não havia queixas de outros órgãos ou sistemas, nomeadamente respiratórias ou gastrointestinais. Adequado desenvolvimento psico-motor, frequentando a 2.ª classe com bom aproveitamento.

Ao exame físico, tratava-se de uma criança com baixa estatura (altura de 89 cm, correspondendo ao percentil 50 dos 2 anos e meio e a uma estatura corrigida para a média da estatura dos pais abaixo de percentil 3); membros curtos; tórax em quilha, largo e curto; escoliose e acentuação da lordose lombar; geno varo; mãos curtas e carnudas; pés planos, curtos, largos, e calcanhar proeminente; limitação da extensão dos cotovelos e joelhos; referia dor e apresentava limitação funcional da articulação coxo-femural esquerda (Fig. 3).

Radiologicamente, encurtamento dos ossos longos, com alargamento e aspecto anómalo das metáfises distais dos fêmures; irregularidade da cabeça do fémur esquerdo, compatível com doença de Perthes (Fig. 4); falanges curtas, com epifises em forma de cone (Fig. 5). Cintigrafia óssea revelou hipofixação na cabeça do fémur esquerdo.

Analicamente, existia linfopenia e foi evidenciada deficiência imunitária celular expressa pela má resposta a estímulos mitogénicos e alogénicos. A restante avalia-

ção analítica, nomeadamente hemograma e doseamentos hormonais foram normais.

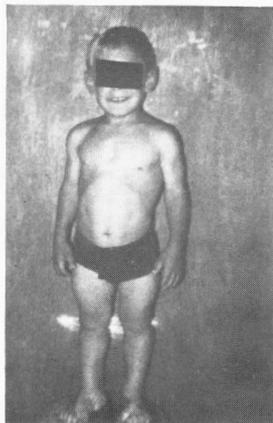


FIG. 3 – Caso II, aos 9 anos de idade: baixa estatura, mãos curtas e carnudas, pés planos, curtos, largos e com calcanhar proeminente.



FIG. 4 – Caso II: irregularidades metafisárias dos fêmures distais e da cabeça do fémur esquerdo.



FIG. 5 – Caso II: falanges curtas, com epífises em forma de cone.

Discussão

A expressão clínica deste síndrome é variável. Fenotipicamente, o achado mais constante (em 98% dos casos) é a baixa estatura, associada a membros curtos^(2, 6). Em 76% dos casos estas características são já detectáveis na ecografia pré-natal, tal como ocorreu com o nosso caso I⁽⁶⁾. A altura média atingida (idade adulta) situa-se em $133 \pm 10,3$ cm no homem e $123 \pm 11,3$ cm na mulher⁽¹¹⁾.

Também praticamente constante (93% dos casos) a existência de cabelo esparsa, fino, quebradiço, sedoso, claro (louro) tal como encontramos nestes dois casos; as sobrancelhas, pestanas e barba igualmente esparsas^(2, 6, 11).

Em termos esqueléticos podem estar presentes deformidades torácicas (torax estreito, sulco de Harrison, esterno procidente, assimetria); escoliose (ligeira), acentuação da lordose lombar; laxidão ligamentar / articular (punho / mão / pé) embora com limitação da extensão do cotovelo; mão pequena, carnuda, unhas curtas; encurvamento (ligeiro) dos membros inferiores; geno varo; pé plano com calcâneo proeminente, aspectos estes presentes também nestes dois casos^(2, 6, 11-14).

Em 88% dos doentes está presente imunodeficiência: trata-se de um défice de imunidade celular com linfopenia, inversão CD4 / CD8 hipersensibilidade cutânea diminuída e atrasada, resposta linfocitária diminuída à fitohemaglutinina (PHA), traduzindo-se numa particular susceptibilidade para infecções (infecções respiratórias recorrentes na infância) e especialmente varicela grave^(2, 4, 6, 11, 14). Estes aspectos só foram parcialmente constatados, no nosso caso II.

A anemia, macrocítica e moderada (habitualmente na infância, com resolução espontânea antes da idade adulta) encontra-se em cerca de 79% das vezes; raramente pode existir anemia hipoplástica severa, por vezes fatal^(2, 3, 6, 9, 14). Estes também não estavam presentes nos nossos doentes.

Poderá estar aumentada a incidência de doenças malignas nesta situação (cerca de 10% dos casos) sobretudo de linfoma e leucemia^(2, 6, 9, 11, 14, 15).

Em cerca de 7% das situações estão descritas manifestações intestinais do tipo megacolon congénito (doença de Hirschprung) e mais raramente malabsorção intestinal^(2, 6, 11, 14, 15).

As alterações radiológicas, tal como estão descritas nos nossos dois casos, são muito características: encurtamento dos ossos longos com metáfises alargadas, irregulares (aspecto frangeado) com esclerose, por vezes com áreas quísticas^(2, 6, 13, 16). Estas alterações ocorrem essencialmente nas metáfises distais do fémur e tíbia e desaparecem após o encerramento das placas epifisárias^(2, 6).

Pode permanecer algum alargamento e angulação ⁽⁶⁾. A tíbia é mais curta que o peróneo ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. A nível da coluna vertebral estão descritas anomalias minor como alargamento caudal das distâncias interpediculares menos óbvio, vértebras mais altas, vértebras biconvexas, platispondilia e hipoplasia odontoideia ^(2, 6, 11). A anca é normal embora raramente se encontre coxa vara (caso I) e alterações de tipo Perthes (caso II) ⁽⁴⁾. Nas mãos, epífises das falanges em forma de cone («cone-shaped epiphysis») (caso I e II) e «delta-shaped epiphysis» ^(1, 13).

Histologicamente encontra-se uma pobreza de condrocitos nas placas de crescimento, com colonização desordenada ^(2, 11-13).

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com a hipocondroplasia, as condroplasias metafisárias do tipo Jansen, Schmid e Shwachman e ainda com o défice de adenosina deaminase. A hipocondroplasia é uma situação autossómica dominante, em que não estão presentes alterações do sistema piloso e em que, radiologicamente, as metáfises são normais. As displasias metafisárias de tipo Murk Jansen e a de tipo Schmid são também autossómicas dominantes e não apresentam alterações da imunidade ou da eritrogénese; a primeira apresenta-se também com atraso motor / mental e com atrofia das massas musculares; a segunda, que é a mais comum das condrodisplasias metafisárias, traduz-se por uma baixa estatura menos severa e as alterações radiológicas estão presentes no fémur proximal, havendo ainda esclerose das costelas, com vértebras e mãos normais. Na do tipo Shwachman-Bodian, de transmissão autossómica recessiva, além das alterações esqueléticas serem mais evidentes no fémur proximal, estão associados insuficiência pancreática, malabsorção / esteatorreia, leucopenia (neutropenia) e atraso do desenvolvimento. No défice de adenosina deaminase as alterações ósseas (radiológicas) são mais subtis e ao nível da junção condrocostal e fémur proximal. De referir que na condrodisplasia metafisária de tipo McKusick não se encontra défice de adenosina deaminase ^(2, 6, 11, 13, 14, 16).

A patogénese é desconhecida, havendo sugestão de defeito generalizado da multiplicação celular ^(6, 15).

Embora ainda não tenha sido identificado o gene responsável por esta entidade, estudos de *linkage* localizam-no em 9p13. Terá provavelmente um importante papel na multiplicação de diversos tipos celulares ^(6-8, 10, 14, 15).

O diagnóstico pré-natal desta situação (que por vezes é severa e fatal), através da genética molecular, foi realizado em quatro casos ^(6, 17).

Não há qualquer terapêutica específica. Poderá haver lugar para osteomia correctiva dos ossos longos (alongamento), correcção das deformidades ósseas (como o encurvamento e o genu varo, corrigidos nos nossos casos).

deverá ser dada particular atenção à varicela, estando indicada a imunoglobulina específica e a terapêutica com aciclovir ^(2, 14). Também não se devem administrar vacinas vivas, nomeadamente poliomielite (administrar a vacina morta) e varíola ^(2, 11).

Bibliografia

1. Winter RM, Baraitser M. London dysmorphology database. 1992. Oxford University Press.
2. Burgt I, Haraldsson A, Oosterwijk JC, Essen AJ, Weemaes C, Hamel B. Cartilage hair hypoplasia, metaphyseal chondrodysplasia type McKusick: description of seven patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1991; 41: 371-380.
3. Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet* 1992; 29: 652-655.
4. Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia – clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 211-217.
5. Mäkitie O, Perheentupa J, Kaitila I. Growth in cartilage-hair hypoplasia. *Pediatric Research* 1992; 31: 176-180.
6. Mäkitie O, Sulisalo T, Chapelle A, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia. *J Med Genet* 1995; 32: 39-43.
7. Sulisalo T, Francomano CA, Sistonen P, Maher JF, McKusick VA, Chapelle A, Kaitila I. High-resolution genetic mapping of the cartilage-hair hypoplasia (CHH) gene in Amish and Finnish families. *Genomics* 1994; 20: 347-353.
8. Ridanpää M, Sulisalo T, Chapelle A, Kaitila I. Genetic and physical mapping of the cartilage-hair hypoplasia locus on 9p13. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1995; 57: A201.
9. Sulisalo S, Sistonen P, Hästbacka J, Wadelius C, Mäkitie O, Chapelle A, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia gene assigned to chromosome 9 by linkage analysis. *Nature Genetics* 1993; 3: 338-341.
10. Sulisalo T, Klockars J, Mäkitie O, Francomano CA, Chapelle A, Kaitila I, Sistonen P. High-resolution linkage-disequilibrium mapping of the cartilage-hair hypoplasia gene. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 937-945.
11. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck 1990. Oxford University Press.
12. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 1988. W.B. Saunders Company.
13. McKusick's. Heritable disorders of connective tissue. 1993. Peter Beighton.
14. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. 1994. The John Hopkins University Press.
15. Sulisalo T, Burgt I, Rimo DL, Bonaventure J, Sillence D, Campbell JB, Chitayat D, Scott CI, Chapelle A, Sistonen P, Kaitila I. Genetic homogeneity of cartilage-hair hypoplasia. *Hum Genet* 1995; 95: 157-160.
16. Beighton P. Inherited disorders of the skeleton. 1988. Churchill Livingstone.
17. Sulisalo T, Sillence D, Wilson M, Rynnänen M, Kaitila I. Early prenatal diagnosis of cartilage-hair hypoplasia (CHH) with polymorphic DNA markers. *Prenatal Diagnosis* 1995; 15: 135-140.