



RELATO DE CASO

Síndrome de Johanson-Blizzard: importância do diagnóstico diferencial em pediatria

Johanson-Blizzard syndrome: the importance of differential diagnostic in pediatrics

Marta W. Vieira¹, Vera L.G.S. Lopes², Hiromi Teruya²,
Leonardo Guimarães-Lamonato², Lucila C.L. Oliveira², Clóvis Duarte Costa⁴

Resumo

Objetivo: colaborar para a divulgação de uma entidade clínica que pode fazer parte do diagnóstico diferencial de vários quadros que acometem essa faixa etária pediátrica.

Descrição: descrevemos uma criança brasileira afetada por esta condição e revemos a literatura.

Comentários: a síndrome de Johanson Blizzard é uma condição autossômica recessiva, caracterizada por hipoplasia de asa nasal, agenesia de couro cabeludo, deficiência auditiva e insuficiência pancreática exócrina com má absorção. Observando os principais sinais, esta condição clínica deve ser considerada como diagnóstico diferencial em algumas doenças pediátricas.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (5): 433-6: anormalidades, anormalidades craniofaciais, insuficiência pancreática.

Abstract

Objective: to promote a clinical entity that could be part of differential diagnosis of most disorders that affect the pediatric age group.

Description: we describe a Brazilian girl affected by Johanson-blizzard syndrome and review the literature.

Comments: Johanson-Blizzard syndrome is an autosomal recessive condition characterized by hypoplastic alae nasi, scalp defect, deafness and pancreatic insufficiency with malabsorption. Looking at the major signs, this disorder should be considered as differential diagnosis in several pediatric diseases.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (5): 433-6: abnormalities; craniofacial abnormalities; pancreatic insufficiency.

Introdução

Em 1971, Johanson e Blizzard descreveram três pacientes portadores de uma entidade clínica caracterizada por aplasia de asa nasal, defeitos ectodérmicos em couro cabeludo e deficiência mental em graus variáveis¹. A revisão de literatura detectou outros casos descritos, tais como os dois pacientes, irmãos, relatados por Lumb e Beautyman, que apresentavam insuficiência pancreática exócrina¹³; e três meninas, sendo duas relatadas por Morris e Fisher, com deficiência de tripsinogênio, e a outra relatada por Tow-

nes^{2,3}. Em 1966, Grand et al. descreveram um novo caso, o qual apresentava cariótipo 47,XXY, além de baixa estatura, microcefalia, surdez, insuficiência pancreática e doença pulmonar crônica⁴.

Até o momento, aproximadamente 38 pacientes foram relatados (Tabela 1). Nessas descrições, a insuficiência pancreática foi um achado constante, tendo como única exceção o paciente relatado por Kristjansson et al., o qual era portador de hipopituitarismo⁵. Outros sinais frequentes são a hipoplasia ou a aplasia de asa nasal, as lesões ectodérmicas em couro cabeludo, a deficiência de crescimento e a surdez^{1,5-8}.

Dentre os achados pouco usuais, foi descrito microcefalia, alterações oftalmológicas, alterações do ducto lacrimal, alterações dentárias, hipotireoidismo, malformações genitourinárias e anorretais, malformações cardíacas e manchas café-com-leite^{1,5,8-10}.

-
1. Professora Auxiliar da Disciplina de Hereditariedade Médica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP.
 2. Acadêmico da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP.
 3. Dep. de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, Campinas, SP.
 4. Professor Titular da Disciplina de Pediatria da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP.

Artigo submetido em 27.08.01, aceito em 03.07.02.

Tabela 1 - Casos relatados segundo revisão bibliográfica

	Total de pacientes relatados (n=38)	Artigos em que há referência da característica
Microcefalia	5/38	1, 2, 7, 14
Lesões de couro cabeludo	18/38	1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15
Hipoplasia de asa nasal	21/38	1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13,14,15
Síndrome de má absorção	23/38	1, 6, 7, 8, 9, 10, 11,13,14,15
Deficiência de crescimento	17/38	1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13,14,15
Surdez	20/38	1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,13,14,15
Manchas café-com-leite	2/38	
Alterações no ducto lacrimal	8/38	7, 10
Hipotireoidismo	8/38	1, 5, 7, 14
Alterações dentárias	13/38	1, 5, 7, 9, 10,
Malformação genitourinária	10/38	1, 8, 13
Malformação anorretal	12/38	1, 8, 9, 13, 15
RDNPM	12/38	1, 7, 9, 10, 11,
Consangüinidade	9/38	7, 8, 10, 13, 15

O retardo neuropsicomotor é muito variável, podendo, inclusive, não estar presente¹⁵. Dentre os fatores concorrentes para essa variação, poderiam ser incluídos as anomalias do sistema nervoso central, a desnutrição, a surdez e o hipotireoidismo.

A síndrome de má absorção, de causa pancreática, que se caracteriza por diarreia crônica e não absorção de gordura, pode se instalar logo após o nascimento ou um pouco mais tarde, e requer um acompanhamento médico rigoroso, a fim de evitar complicações, tais como hipoproteinemia, infecções e edema, os quais podem levar à morte durante a infância.

A herança autossômica recessiva é fortemente evidenciada na ocorrência entre irmãos e pela presença de consangüinidade, descrita em alguns casos^{7,8,13,15}.

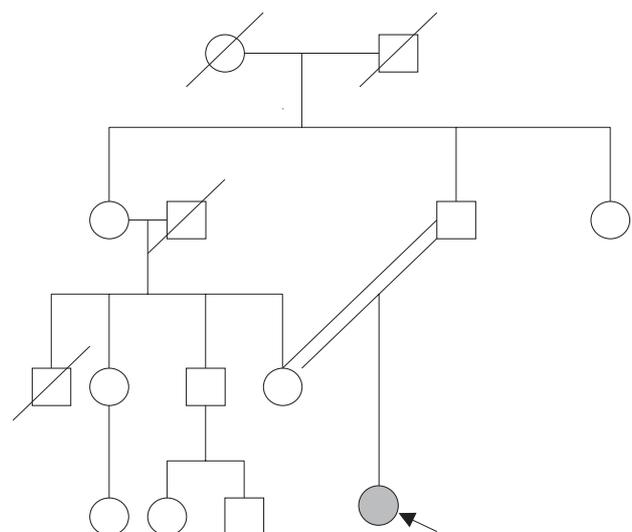
A paciente aqui relatada apresenta quadro clínico típico dessa condição clínica, e parece ser o primeiro caso brasileiro descrito na literatura. Em se tratando de uma síndrome rara, cujo diagnóstico diferencial pode fazer parte de vários quadros que acometem a faixa etária pediátrica, julgamos oportuna a descrição do caso.

Descrição do caso

A paciente, de um ano e um mês, é filha de pais consangüíneos (F=1/8), cujos ancestrais são negróides. Os antecedentes gestacionais e familiares não são de nota (Figura 1). O parto foi cesáreo, por distócia de progressão; peso

3,2kg (50<P<75); estatura de 50cm (50<P<75); perímetro cefálico de 33cm (25<P<50) e índices de Apgar 8 e 9. No período neonatal, foi detectada comunicação interatrial, que evoluiu com regressão espontânea.

No primeiro ano de vida, apresentou síndrome de má absorção e desnutrição, apresentando várias internações durante este período.

**Figura 1** - Heredograma

Ao exame físico, foi verificado peso de 7kg ($P<3$), estatura de 99cm ($P=3$), perímetro cefálico de 43,5cm ($P<25$), distância intercantal interna de 2,2cm ($3<p<25$), distância intercantal externa de 7,5cm ($75<P<97$), orelha de 4,5cm ($25<P<50$), desproporção craniofacial, aplasia de asas nasais, agenesia de couro cabeludo em região occipital, fronte ampla e alta, desnutrição, hipotonia generalizada e genitais normais (Figuras 2 e 3).

Exames complementares

A avaliação oftalmológica identificou a presença de epífora. Na avaliação auditiva, constatou-se perda auditiva neurossensorial total à esquerda, e parcial à direita. O ultrassom de abdome e vias urinárias foi normal, e a função tireoideana, também avaliada, resultou normal.

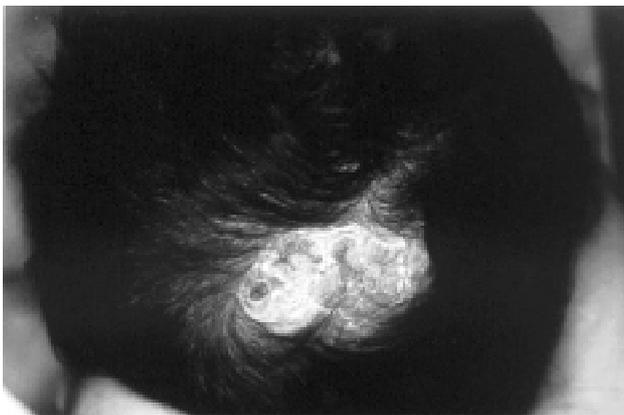


Figura 2 - Aplasia de couro cabeludo



Figura 3 - Aplasia de asas nasais

Discussão

A paciente por nós relatada apresenta sinais consistentes, compatíveis com síndrome de Johanson-Blizzard, sendo os mais importantes a aplasia de asas nasais, a agenesia de couro cabeludo em região occipital e a síndrome de má absorção, os quais são freqüentemente descritos como associados ao quadro.

Os primeiros pacientes descritos por Johanson e Blizzard foram três meninas, mas parece não haver predominância do gênero, ao passo que a consangüinidade parece ser um dado freqüentemente relatado, o que novamente é reforçado por nossa paciente, sugerindo que esta alteração seja transmitida por um gene autossômico recessivo¹.

Nossa paciente apresentava ao nascimento, e no decorrer dos primeiros meses de vida, hipotonia acentuada, sinal descrito na maioria dos casos (Tabela 1). Porém, após o início do programa de habilitação, houve melhora progressiva no seu desenvolvimento neuromotor. Os pacientes relatados por Moeschler e Lubinsky demonstram claramente que as pessoas com síndrome de Johanson-Blizzard podem ser intelectualmente normais. A microcefalia, o hipotireoidismo, a surdez e a má nutrição podem estar associadas ao retardo mental⁹.

A surdez foi relatada em 17 pacientes (Tabela 1). O caso descrito por Sismanis et al. foi investigado em detalhes, evidenciando deficiência auditiva neurossensorial severa em associação com ausência de função vestibular, mas o ouvido interno estava estruturalmente normal à tomografia computadorizada¹¹.

O hipotireoidismo foi estudado em cerca de 17 pacientes, e apenas sete apresentavam alterações da tireóide, mas a causa não foi esclarecida⁵. O paciente descrito por Daentl et al. (1979) mostrou, nos achados de autópsia, a tireóide atrófica e os folículos distendidos com colóide⁷.

A síndrome de má absorção, decorrente da insuficiência pancreática, parece ser uma complicação universal na síndrome de Johanson-Blizzard. A alteração pancreática aqui presente difere dos dois outros defeitos pancreáticos primários encontrados na infância. O defeito encontrado na fibrose cística tem sido descrito como um defeito na proteína transportadora de eletrólitos na membrana celular, o que torna o suco pancreático anormalmente espesso, ficando retido, imóvel, no sistema canalicular do pâncreas, provocando a formação de cistos e fibrose. Em contraste, nos pacientes com síndrome de Shwachman, a secreção de fluidos e eletrólitos está preservada, e o que ocorre é uma hipoplasia do pâncreas exócrino. Na síndrome de Johanson-Blizzard, não há evidência de defeito ductular, a secreção de fluidos e eletrólitos está preservada, o que parece ocorrer aqui é uma falha primária no desenvolvimento do pâncreas acinar, semelhante ao observado na síndrome de Shwachman. Os achados patológicos de autópsia mostram complexos ductulares, com múltiplos aglomerados de ilhotas de Langerhans, separados uns dos outros por camadas de tecido conectivo²². Nenhum ácino foi identificado com

certeza². A insuficiência pancreática vista nos pacientes com síndrome de Johanson-Blizzard e Shwachman parece ser devida ao mesmo mecanismo fisiopatológico, mas enquanto na primeira observamos uma melhora na função pancreática no decorrer do crescimento da criança, na segunda esta melhora é discreta, e em alguns casos, a hipoplasia do parênquima exócrino dá lugar à esteatorrêia.

Nossa paciente tolerou apenas dieta com hidrolisado de proteínas, à base de caseína. Vem sendo mantida com esta fórmula, associada a triglicérides de cadeia média e pancreatina, até o momento.

Se os problemas decorrentes da síndrome de má absorção são superados, a criança pode sobreviver à infância, mas é necessária uma supervisão médica prolongada. Às vezes, mesmo estando sob os cuidados médicos, essas crianças podem desenvolver graves problemas associados à hipoproteinemia, infecções e edema, os quais podem levar ao óbito na infância. Além disso, não é possível, como em outras condições heterogêneas, predizer o dano neurológico em cada caso.

Atualmente, o diagnóstico pré-natal vem modificando a conduta frente aos defeitos congênitos, possibilitando o diagnóstico precoce. Em 1999, Auslander et al. descreveram o primeiro caso de síndrome de Johanson-Blizzard diagnosticado no período pré-natal¹³.

Considerando o mecanismo de transmissão, é importante o encaminhamento do casal para aconselhamento genético, visto que o risco de recorrência para a prole, após o nascimento de um indivíduo afetado, seria de 25% a cada gestação.

Assim, ressaltamos a importância do reconhecimento do quadro síndrômico associado ao quadro disabsortivo para que se proporcione o tratamento adequado do paciente.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Celeste Gomes Sardinha Oshiro, pela solicitação da avaliação genética-clínica da paciente durante sua internação no berçário do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, e à família da paciente.

Referências bibliográficas

- Johanson A, Blizzard R. Syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr* 1971;79:982-7.
- Lumb G, Beautyman W. Hypoplasia of the exocrine tissue of pancreas. *J Pathol Bacteriol* 1952;64:679.
- Townes PL. Trypsinogen deficiency and other proteolytic deficiency disease. *Birth defects*. OAS 1972;7(2):95-101.
- Grand RJ, Rosen SW, Di Sant'Angnese PA, Kirkham WR. Unusual case of XXY Klinefelter's syndrome with pancreatic insufficiency, hypothyroidism, deafness, chronic lung disease, dwarfism and microcephaly. *Am J Med* 1966;41:478-85.
- Kristjansson K, Hoffman WH, Flannery DB, Cohen MJ. Johanson-Blizzard syndrome and Hypopituitarism. *J Pediatr* 1988;113(5):851-3.
- Baraitser M, Hodgson SV. The Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet* 1982;19:302-3.
- Daentl DL, Frias JL, Gilbert EF, Opitz JM. The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *Am J Med Genet* 1979;3:129-35.
- Gershoni-Baruch R, Lerner A, Braun J, Katzir Y, Iancu TC, Benderly A. Johanson-Blizzard Syndrome: clinical spectrum and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35:546-51.
- Moeschler JB, Lubinsky M. Brief clinical report: Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *Am J Med Genet* 1985;22:69-73.
- Shusshein A, Choi SJ, Silverberg M. Exocrine pancreatic insufficiency with congenital anomalies. *J Pediatr* 1976;89:782-4.
- Sismanis A, Polisar IA, Ruffy ML, Lambert JC. Rare congenital syndrome associated with profound hearing loss. *Arch Otolaryngol* 1979;105:222-4.
- Rosanowski F, Hoppe U, Hies T, Eysholdt U. Johanson-Blizzard syndrome. A complex dysplasia syndrome with aplasia of the nasal alae and inner ear deafness. *HNO* 1998;46:876-8.
- Auslander R, Nevo O, Diukman R, Morrad E, Bardicef M, Abramov. Johanson-Blizzard syndrome: a prenatal ultrasonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:450-2.
- Alpay F, Gul D, Lenk Mk, Ogur G. Severe intrauterine growth retardation, aged facial appearance and congenital heart disease in a newborn with Johanson-Blizzard syndrome. *Pediatr Cardiol* 2000;21:389-90.
- Vanlieferinghen PH, Borderon C, Francannet CH, Gembara P, Dechelotte P. Johanson-Blizzard syndrome, a new case with autopsy finding. *Genet Couns* 2001;12:24.

Endereço para correspondência:

Dra. Marta Wey Vieira

Rua Capitão Alfredo Cardoso, 59 – Jardim Santa Lucinda
CEP 18031-450 – Sorocaba, SP

Fone: (15) 232.3270 – Fax: (15) 231.8515

E-mail: weyvieira@aol.com