



---

## RELATO DE CASO

---

# *Condrodisplasia puntiforme forma rizomélica - relato de caso*

## *Rhizomelic chondrodysplasia punctata - case report*

Gilberto Pascolat<sup>1</sup>, José L. Zindeluk<sup>2</sup>, Karen C. Abrão<sup>3</sup>,  
Fabiana M. Rodrigues<sup>3</sup>, Carolina I.M. Guedes<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** descrever um caso de condrodisplasia puntiforme forma rizomélica e apresentar uma breve revisão da literatura.

**Descrição:** os autores descrevem o caso de uma criança de 52 dias de vida que apresentava os principais aspectos da síndrome: micromelia rizomélica, fácies característica, dificuldade de sucção e medidas antropométricas inferiores aos índices esperados para a idade. Radiografias do esqueleto revelaram encurtamento umeral e femoral bilateral e calcificações puntiformes nas articulações dos ombros, quadris e joelhos. O paciente apresentava também malformação cardíaca, manifestação menos comum da síndrome.

**Comentários:** a forma rizomélica da condrodisplasia puntiforme é rara, com 72 casos publicados até 1995. O prognóstico é reservado, com óbito geralmente no primeiro ano de vida. O caso apresentado foi diagnosticado com base em critérios clínicos e radiológicos, pela impossibilidade de pesquisa dos marcadores bioquímicos peculiares.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):189-92: condrodisplasia puntiforme, condrodisplasia puntiforme rizomélica, doença de peroxissomos.*

### Introdução

As condrodisplasias puntiformes são um grupo heterogêneo de displasias ósseas caracterizado por calcificações puntiformes da cartilagem, frequentemente associadas a encurtamento dos membros, catarata, ictiose e alopecia, alterações do sistema nervoso, deficiência mental e do crescimento<sup>1-4</sup>. A família da condrodisplasia puntiforme inclui a forma autossômica dominante (doença de Conradi-Hünnermann), a forma autossômica recessiva (rizomélica),

### Abstract

**Objective:** to report a case of rhizomelic chondrodysplasia punctata and present a brief literature review.

**Description:** the authors report the case of a 52-day-old child presenting the main findings of the syndrome: rhizomelic micromelia, characteristic facies, suction difficulty and anthropometric measures below the expected indexes for his age. Skeletal radiographies showed humeri and femora shortening and calcifications stippling on shoulders, hips and knees joints. The patient also presented heart malformation, a less common manifestation of the syndrome.

**Comments:** the rhizomelic form of chondrodysplasia punctata is rare, with only 72 cases reported until 1995. The prognosis is bad and death usually occurs within the first year of age. The case presented here was diagnosed based on clinical and radiological criteria, due to the impossibility of searching for the peculiar biochemical markers.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):189-92: chondrodysplasia punctata, rhizomelic chondrodysplasia punctata, peroxisomal disorder.*

as formas ligadas ao X recessivo (CDPX1) e dominante (CDPX2 ou Conradi-Hünnermann-Happle). Na década de 90 foram descritas duas formas mais leves, a tíbia-metacarpo e a braquitelefalângica<sup>4,5</sup>.

A forma rizomélica da condrodisplasia puntiforme é uma doença de peroxissomos, estruturas presentes em todas as células do organismo, o que explica a grande variedade de manifestações clínicas presentes na síndrome. As principais características descritas na literatura são micromelia rizomélica (encurtamento proximal dos membros), simétrica e severa; calcificações puntiformes e alterações da ossificação em metáfises e epífises de ossos longos; calcificação puntiforme e fissuras coronais em vértebras de coluna torácica e lombar; microcefalia e atraso de cresci-

---

1. Preceptor da Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2. Professor Assistente da Faculdade Evangélica do Paraná.

3. Acadêmicas Internas de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

Artigo submetido em 03.04.02, aceito em 08.10.02.

mento; retardo psicomotor, espasticidade e óbito precoce<sup>6</sup>. Outras características têm sido descritas com frequência variável, entre elas ictiose, catarata, mobilidade articular restrita, dificuldade de sucção e deglutição, alopecia, deficiência auditiva e visual, convulsões, hipoplasia do nervo óptico, cifoescoliose e espinha bífida<sup>3,7,8</sup>. Os pacientes com condrodisplasia puntiforme rizomélica (CDPR) apresentam freqüentemente fácies com micrognatia, hipoplasia malar, ponte nasal achatada e ponta bulbosa, apresentando uma face achatada<sup>3</sup>. Ao contrário das demais formas de condrodisplasia puntiforme, a rizomélica tem prognóstico ruim, com infecções respiratórias de repetição e óbito nos dois primeiros anos de vida<sup>3,5</sup>.

A forma rizomélica da CDP é rara, com 72 casos descritos na literatura até 1995<sup>9</sup>.

Em 1985 sugeriu-se que a CDPR é uma doença de peroxissomos. Apesar de o número e estrutura dos peroxissomos serem normais, um defeito funcional destas organelas resulta em uma deficiência enzimática, caracterizada por diminuição importante na síntese de plasmalogênio, redução da oxidação de ácido fitânico e presença de uma enzima peroxissômica hepática não processada, a 3-oxiacil-CoA-tiolase. O ácido fitânico plasmático encontra-se aumentado, e a síntese de plasmalogênio nos fibroblastos e o seu conteúdo em eritrócitos reduzidos<sup>10</sup>. Esses defeitos são característicos da síndrome, embora não se tenha estabelecido uma relação causal entre os mesmos e as manifestações clínicas da doença<sup>7</sup>. Sabe-se, no entanto, que tais alterações bioquímicas são decorrentes.

O diagnóstico diferencial inclui outras formas de condrodisplasia puntiforme, síndrome de Keutel, síndrome de Zellweger, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, doença de Refsum neonatal e clássica, adrenoleucodistrofia neonatal, lúpus neonatal, trissomia do 21 ou 18, síndrome alcoólica fetal, infecções congênicas e uso materno de fenitoína ou dicumarínicos durante a gestação<sup>5,9,11,12</sup>.

O objetivo deste estudo é relatar um caso de condrodisplasia puntiforme forma rizomélica, diagnosticada por critérios clínicos.

### Descrição do caso

O paciente aqui descrito, P.P.N., foi trazido ao serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba aos 52 dias de vida, encaminhado de sua cidade natal (Joaçaba, SC), onde havia realizado consulta pediátrica por apresentar dor e choro quando a mãe mobilizava seus braços, desde o nascimento. Foram solicitadas radiografias do esqueleto na cidade de origem, as quais evidenciaram encurtamento ósseo proximal de membros superiores e inferiores, com calcificações em cartilagens. Dez dias antes do internamento começou a apresentar tosse e episódios de cianose e engasgos após as mamadas, sendo avaliado por cardiologista que observou sopro cardíaco sistólico rude e intenso e, suspeitando de comunicação interventricular,

indicou uso de digoxina a qual o paciente ainda não estava recebendo.

A mãe queixava-se ainda de que o paciente apresentava dificuldade de sucção no seio materno, sendo necessária complementação com mamadeira de leite de vaca. No primeiro mês de vida havia perdido 400g, sem ter recuperado o peso de nascimento até aquela data.

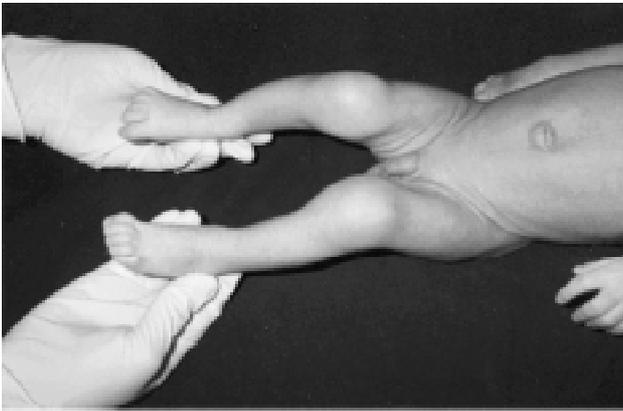
O paciente nasceu de parto cesáreo, a termo, pesando 3.110 gramas, em boas condições (não foi possível obter o índice de Apgar). A mãe realizou seis consultas de pré-natal e não houve intercorrências durante a gestação, exceto pelo fato de que é portadora do vírus da hepatite B. Foi administrada imunoglobulina hiperimune ao nascimento. A mãe utilizou amoxicilina durante a gestação, nega ter usado outras medicações. Referiu um abortamento de primeiro trimestre, sem causa conhecida, filho do mesmo pai do paciente descrito, um ano antes de seu nascimento.

Pai e mãe do paciente são saudáveis, com 23 e 24 anos, respectivamente, não consangüíneos. Seus três irmãos são saudáveis, mas filhos de outro pai. Há na família história de cardiopatia congênita em prima paterna, a qual não apresenta outras anormalidades.

Na admissão hospitalar apresentava-se em regular estado geral, hipocorado, anictérico, acianótico, eupneico e afebril. Avaliação antropométrica: peso de 3.090g, estatura de 52cm, perímetro cefálico de 35cm e torácico de 30cm (todos abaixo do quinto percentil). Fácies com ponte nasal achatada e com ponta nasal bulbosa, além de micrognatia. Fontanela anterior 2x2cm, normotensa e com suturas justapostas. Ausculta cardiopulmonar com sopro sistólico rude e intenso, campos pleuropulmonares livres. Abdome sem alterações. Membros superiores e inferiores apresentando micromelia rizomélica, além de restrição da mobilidade articular em quirodáctilos e joelhos (Figuras 1 e 2). Espasticidade discreta presente nos quatro membros e reflexos do recém-nato normais. Tegumento sem alterações.



**Figura 1** - Micromelia rizomélica de membros superiores



**Figura 2** - Micromelia rizomélica de membros inferiores e restrição da mobilidade articular do joelho

Durante o internamento realizou ecocardiografia que revelou comunicação interventricular (CIV) subaórtica perimembranosa de moderada repercussão e comunicação interatrial (CIA). Avaliação oftalmológica constatou microfacia bilateral e diminuição do reflexo vermelho. Ultrasonografia abdominal e teste de emissões oto-acústicas não apresentaram alterações.

Novas radiografias do esqueleto mostraram calcificações nas cartilagens, mais evidentes em joelhos e ombros, bilateralmente. Ausência de alterações em crânio e coluna vertebral (Figura 3).



**Figura 3** - Radiografia dos membros inferiores mostrando encurtamento dos fêmures e calcificações em cartilagens dos joelhos e quadris

O paciente recebeu alta hospitalar com diagnóstico clínico de condrodissplasia puntiforme forma rizomélica, prescrição de digoxina e orientações, apresentando morte súbita durante o sono, aos quatro meses de vida.

### Discussão

Calcificações puntiformes sintomáticas, ou seja, manifestando-se com limitação da mobilidade articular e dor, têm sido descritas não só nas condrodissplasias, mas também em crianças com infecções congênicas, anomalias cromossômicas, lúpus neonatal e embriopatias causadas pelo uso de dicumarínicos ou fenitoína, entre outros<sup>5,9,11</sup>. Estas calcificações costumam ser visualizadas em radiografias durante os primeiros meses de vida e, assim como nas condrodissplasias, tendem a desaparecer após um ou dois anos de idade<sup>3,7</sup>.

Atualmente, o diagnóstico da CDPR é feito através das características clínicas compatíveis com a síndrome, associadas a achados bioquímicos que incluem dosagens séricas de ácido fitânico e pesquisa de síntese de plasmalogênio em cultura de fibroblastos. O estudo cromossômico denota mutação no gene PEX7, sendo 50% delas no alelo L292ter. Existem mais de 20 diferentes mutações descritas, que resultam em anormalidades de peroxissomos. A deficiência de DHAPAT (acyl-CoA: dihydroxyacetonephosphate acyltransferase) determina o subtipo 1 da CDPR. Os subtipos 2 e 3 são determinados por uma redução da atividade da DHAPAT e da alkyl-DHAP synthase, respectivamente<sup>13-15</sup>.

O diagnóstico dos subtipos da CDP é difícil devido ao grande número de manifestações comuns a cada um deles. Com a descoberta de marcadores genéticos e bioquímicos específicos, alguns casos anteriormente descritos foram reclassificados e novos subtipos têm surgido.

Existem casos descritos diagnosticados apenas por critérios clínicos e radiológicos, sendo um deles sem as alterações bioquímicas peculiares da doença<sup>5,16</sup>. O caso aqui descrito apresenta fácies característica da CDPR, além de encurtamento proximal simétrico dos membros e calcificações puntiformes de cartilagens. Com sete semanas de vida, a criança apresentava dificuldade na alimentação e medidas antropométricas aquém dos valores esperados para a idade, incluindo perímetro cefálico. O diagnóstico de CDPR foi baseado nos critérios clínicos observados.

Uma característica comum da CDPR é a presença de fissuras coronais em corpos vertebrais. A fissura coronal dos corpos vertebrais torácicos e lombares é decorrente de uma ossificação deficiente, por volta do quarto mês de gestação, que resulta em uma fusão incompleta das metades anteriores e posteriores dos corpos vertebrais<sup>3</sup>. As lesões puntiformes diagnosticadas radiologicamente são decorrentes da degeneração da cartilagem, representada por condrócitos com núcleo picnótico e citoplasma eosinofílico, seguida de ossificação<sup>16</sup>.

Existem casos da forma rizomélica que, assim como este paciente, não apresentam fissuras vertebrais coronais. Apesar de citada por muitos autores como característica que invariavelmente se verifica na síndrome, uma revisão de casos previamente publicados mostra que esta característica é comum, porém não necessariamente presente<sup>3</sup>.

As lesões cardíacas não são citadas como características comuns da forma rizomélica, sendo mais encontradas entre pacientes com a síndrome de Conradi-Hünermann. No entanto, uma revisão realizada em 1995 encontrou nove pacientes portadores de lesões cardíacas congêntas, entre 72 com CDP. Os tipos mais freqüentes foram: forame oval patente, ducto arterioso persistente, defeitos do septo atrial e ventricular, associados ou não entre si<sup>9</sup>. O paciente descrito apresenta CIA e CIV subaórtica perimembranosa.

É importante observar que os pacientes com diagnóstico de CDP devem ser acompanhados ambulatorialmente, pois apesar da inexistência de tratamento específico atual, muitas das manifestações clínicas podem não estar presentes no momento do diagnóstico, mas aparecerem na evolução do caso, tais como alopecia, ictiose e catarata. Outras tendem a desaparecer com a idade, como as calcificações puntiformes, sem deixar deformidades ósseas. Apesar disso, o desenvolvimento motor é prejudicado, bem como o cognitivo, o que fica mais evidente nos pacientes que alcançam maior sobrevida.

O tratamento das principais complicações que levam ao óbito, as infecções de repetição do trato respiratório, é apenas suportivo<sup>3</sup>.

### Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Zuleica Barth Dassi pelo referenciamento do paciente ao nosso serviço para avaliação.

### Referências bibliográficas

1. Prockop DJ, Kuivaniemi H, Tromp G. Distúrbios hereditários do tecido conjuntivo. In: Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Medicina Interna*. 14ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998.p.2317-29.
2. Khanna AJ, Braverman NE, Valle D, Sponseller PD. Cervical stenosis secondary to rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 2001;99:63-66.
3. Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. *Clin Genet* 1990;38:84-93.

4. Ikegawa S, Ohashi H, Ogata T, Honda A, Tsukahara M, Kubo T, et al. Novel and recurrent EBP mutations in X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 2001;94:300-5.
5. Kumada S, Hayashi M, Kenmochi J, Kurosawa S, Shimozawa N, Kratz LE, et al. Lethal form of chondrodysplasia punctata with normal plasmalogen and cholesterol biosynthesis. *Am J Med Genet* 2001;98:250-5.
6. Spranger JW, Opitz JM, Bidder U. Heterogeneity of chondrodysplasia punctata [resumo]. *Humangenetik* 1971;11:190-212.
7. Agamanolis DP, Novak RW. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: report of a case with review of the literature and correlation with other peroxisomal disorders. *Pediatr Path Lab Med* 1995;15:503-13.
8. Jansen V, Sarafoglou K, Rebarber A, Greco A, Genieser N, Wallerstein R. Chondrodysplasia punctata, tibial-metacarpal type in a 16 week fetus. *J Ultrasound Med* 2000;19:719-22.
9. Fourie DT. Chondrodysplasia punctata: case report and literature review of patients with heart lesions. *Pediatr Cardiol* 1995;16: 247-50.
10. Heymans HS, Oorthuys JW, Nelck G, Wanders RJ, Schutgens RB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder [carta]. *New Eng J Med* 1985;2:187-8.
11. Gonzalez de Dios J, Benavent MM, Navarro MN, Moraleda MJM. Variabilidad clínica de la condrodysplasia punctata. *An Esp Pediatr* 1998;48:299-302.
12. Omobono E, Goetsch W. Chondrodysplasia punctata (the Conradi-Hünermann syndrome). A clinical case report and review of the literature. *Minerva Pediatr* 1993;45:117-21.
13. Motley AM, Brites P, Gerez L, Hogenhout EM, Wanders RJ, Benne R, et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet* 2002;70: 612-24.
14. Braverman N, Steel G, Lin P, Moser A, Moser H, Valle D. PEX7 gene structure, alternative transcripts, and evidence for a founder haplotype for the frequent RCDP allele, L292ter. *Genomics* 2002; 63:181-92.
15. Ofman R, Hetteema EH, Hogenhout EM, Caruso U, Muijsers AO, Wanders RJ. Acyl-CoA: dihydroxyacetonephosphate acyltransferase: cloning of the human cDNA and resolution of the molecular basis in rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2. *Hum Mol Genet* 1998;7:847-53.
16. Poulos A, Sheffield L, Sharp P, Sherwood G, Johnson D, Beckman K, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: clinical, pathologic, and biochemical findings in two patients. *J Pediatr* 1988;113:685-90.

Endereço para correspondência:

Dra. Karen Cristine Abrão

Rua Saldanha Marinho, 1923 – ap. 201

CEP 80730-180 – Curitiba, PR

Fone: (41) 232.4653

E-mail: karenabrao@yahoo.com