



RELATO DE CASO

Síndrome de Cockayne em dois irmãos

Cockayne syndrome in two brothers

Joselito S. Medeiros¹, Elias O. da Silva², Roberto J. V. de Mello³,
Horácio Fittipaldi Jr.⁴ e Mônica W. P. de Carvalho⁵

Resumo

Relatamos a história clínica de dois irmãos com a síndrome de Cockayne clássica. As principais manifestações consistiam de nanismo caquético, retardo mental, calcificações intracranianas, microcefalia, enoftalmia, aparência senil, hipomotilidade articular e fotossensibilidade cutânea. Em uma dessas crianças, que faleceu aos 10 anos de idade de broncopneumonia, os estudos de necrópsia revelaram uma variedade de anomalias, principalmente encefálicas, que incluíam um cisto aracnóideo na base do cerebelo, defeito aparentemente não descrito previamente em pacientes com esta síndrome.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(6):344-: síndrome de Cockayne, herança autossômica recessiva, cisto aracnóideo.

Abstract

We report the clinical history of two brothers with the classical Cockayne syndrome. The main manifestations consisted of cachectic dwarfism, mental retardation, intracranial calcifications, microcephaly, enophthalmia, senile appearance, joint hypomotility and skin photosensitivity. In one of these children, who died at 10 years of age of bronchopneumonia, necropsy studies revealed a variety of anomalies, mainly encephalic, which included an arachnoidal cyst at the base of the cerebellum, a defect apparently previously undescribed in patients with this syndrome.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(6):344-: Cockayne syndrome, autosomal recessive inheritance, arachnoidal cyst.

Introdução

A síndrome de Cockayne é uma doença autossômica recessiva, progressiva, caracterizada por nanismo caquético, aparência senil prematura, retardo psicomotor, microcefalia, calcificações intracranianas, anomalias oculares (incluindo enoftalmia, atrofia ótica e alterações de retina e córnea), surdez, contraturas articulares progressivas e fotossensibilidade cutânea, que se apresenta como

um eritema persistente após exposição ao sol. No nível bioquímico, observa-se defeito no mecanismo de reparo do DNA danificado, induzido pela radiação ultravioleta, em genes ativos, envolvidos com o processo de transcrição¹.

Em artigo de revisão recente, Nance e Berry² relacionaram um total de 140 casos da síndrome de Cockayne de muitas nacionalidades, mas nenhum paciente brasileiro foi mencionado. Neste trabalho, relatamos as manifestações clínicas observadas em dois irmãos afetados, assim como os dados de necrópsia descritos em uma dessas crianças.

Relatos Clínicos

Caso 1

P.L.F.S. (Figura 1-A), menino, nasceu em 24/9/82. A gestação e o parto foram normais. O peso de nascimento

-
1. Professor Adjunto, Departamento de Biologia, Área de Genética, Universidade Federal Rural de Pernambuco e Médico do Serviço de Genética Médica do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP).
 2. Professor Adjunto, Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Chefe do Serviço de Genética Médica do IMIP.
 3. Professor Assistente, Departamento de Patologia da UFPE.
 4. Professor Assistente, Departamento de Patologia da UFPE e Chefe do Serviço de Patologia do IMIP.
 5. Professora Assistente, Departamento de Genética da UFPE.

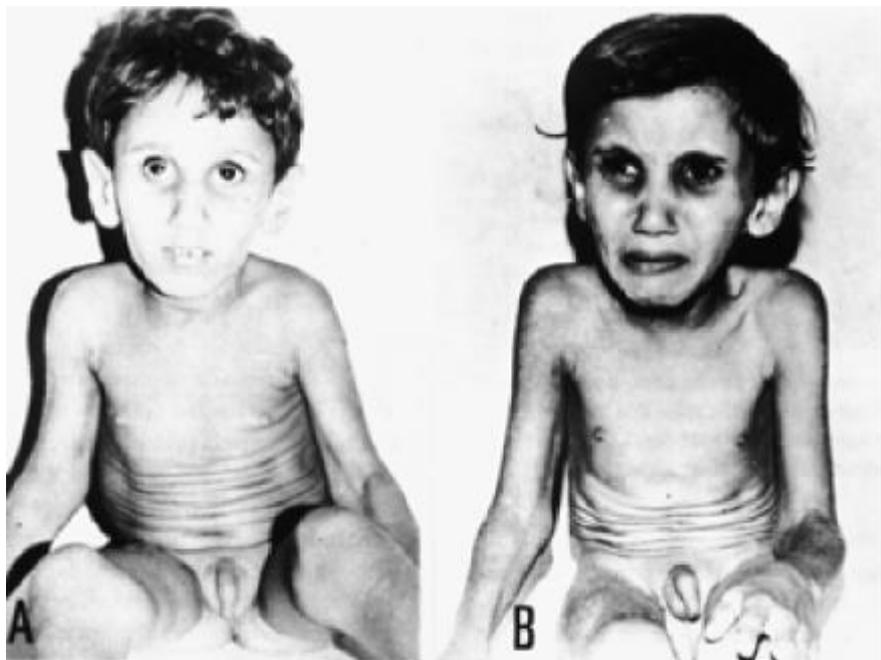


Figura 1 - Aparência geral dos pacientes. **A** - caso 1 (aos sete anos de idade) e **B** - caso 2 (aos nove anos)

foi 3.400 g. O comprimento e o perímetro cefálico não foram registrados. Ele foi encaminhado ao nosso serviço de genética médica quando tinha seis anos de idade. Apresentava história de déficit de crescimento e retardo psicomotor graves, pois não andava nem falava uma única palavra. Nesta ocasião, pesava 9 Kg, media 84 cm e tinha um perímetro cefálico de 42 cm (todos estes valores situados abaixo do terceiro centil). Tinha uma aparência caquética e senil, com enoftalmia, orelhas e nariz proeminentes e micrognatia. A motilidade articular dos ombros, cotovelos, punhos, dedos, quadris, joelhos e tornozelos era limitada. As articulações interfalangeanas mostravam-se avolumadas. Os membros eram hipertônicos e a pele era seca, descamativa, fotossensível e redundante ao nível do pescoço, abdome e mãos. O exame oftalmológico mostrou secreção de lágrimas reduzida, opacificação das córneas e pupilas mióticas com uma quase ausente resposta a agentes midriáticos. Os níveis séricos de glicose, lipídios (colesterol e triglicerídios) e lipoproteínas (HDL e LDL) estavam normais. Em 3/11/92, o paciente foi internado (IMIP) com broncopneumonia, diarreia e desidratação grave, morrendo no dia seguinte.

O exame post-mortem mostrou alterações expressivas, especialmente no encéfalo, mas também nos pulmões, rins, baço e intestino delgado. Ao exame macroscópico do encéfalo, as leptomeninges apresentavam-se opacificadas, e as circunvoluções cerebrais e as folhas cerebelares eram hipotróficas. O sistema ventricular estava dilatado (Figura 2). A substância negra encontrava-se levemente

pigmentada. Havia um amplo cisto aracnóideo na base do cerebelo. O exame microscópico revelou a presença de focos múltiplos de calcificação, isolados ou confluentes, nos neurônios do córtex cerebral, gânglios basais e células de Purkinje do cerebelo (Figura 3). Em todos os lobos, a substância branca era hipotrófica, com áreas de desmielinização. Calcificação da parede vascular também foi observada. A pigmentação anormal da substância negra foi confirmada histologicamente.



Figura 2 - Corte horizontal do cérebro do caso 1, mostrando atrofia acentuada com aumento dos ventrículos

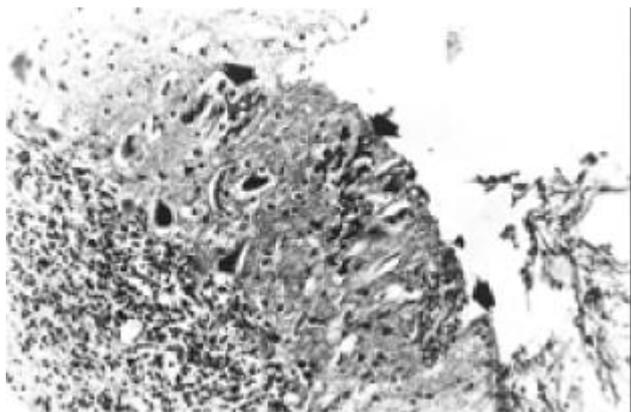


Figura 3 - Exame histopatológico de um corte do cerebelo do caso 1. Observe a calcificação dos neurônios de Purkinje, estendendo-se à rede dendrítica (setas) (Corante hematoxilina-eosina; aumento X100)

Os pulmões tinham uma consistência firme, com áreas irregulares violáceas condensadas e redução da crepitação. Os pulmões direito e esquerdo pesavam apenas 136 e 132 g respectivamente. O exame histológico mostrou áreas de edema e setores com espaços alveolares ocupados por neutrófilos, hemácias e material fibrinóide. A congestão vascular era acentuada. Infiltrado linfoplasmocitário peribrônquico foi também observado. Os rins eram pequenos, cada um pesando 34 g. Ao exame histológico, evidenciamos a presença de numerosos cilindros hialinos e infiltrado inflamatório focal formado por linfócitos e neutrófilos. Havia congestão acentuada, com focos de hemorragia. Fibroplasia intersticial, atrofia tubular e hialinização segmentar dos glomérulos também foram observadas. O baço

pesava 30 g e apresentava intensa congestão dos seios e cordões de Billroth. Inúmeros folículos com centros germinativos foram observados. Os linfonodos do mesentério mostravam hiperplasia reativa do tecido linfóide. A lâmina própria do intestino delgado estava edemaciada e congesta, sendo preenchida por infiltrado linfoplasmocitário, incluindo neutrófilos e eosinófilos. Observamos notável hiperplasia do tecido linfático.

Caso 2

E.L.F.S. (Figura 1-B), sexo masculino, nasceu em 10/9/84. A gestação, o parto e o período neonatal foram normais. O peso de nascimento foi 2.950 g, mas o comprimento e o perímetro cefálico não foram medidos. Nós o examinamos, pela primeira vez, aos quatro anos de idade. Os seguintes valores, respectivamente, para peso, estatura e perímetro cefálico foram obtidos: 9.050 g, 85,5 cm e 43,5 cm (todos abaixo do terceiro centil). Ele tinha fácies característica com aparência senil, enftalmia, nariz proeminente, discreta hipertricose frontal, criptorquidia, prega simiesca em ambas as palmas, hálux valgo, articulações interfalangeanas avolumadas, mobilidade reduzida ao nível dos quadris, joelhos, tornozelos e mãos, hipertonia muscular e retardo psicomotor. A pele era redundante no pescoço e abdome, e apresentava fotossensibilidade. Os dados oftalmológicos foram idênticos aos observados no irmão afetado. A glicose e os lipídios séricos foram normais. O cariótipo foi 46,XY (normal). A ultra-sonografia do abdome não revelou alterações. O estudo radiológico do esqueleto mostrou ossos temporais escleróticos, seio frontal aumentado, cristas ilíacas hipoplásicas, genu valgum (lado esquerdo), alargamento das metáfises dos ossos

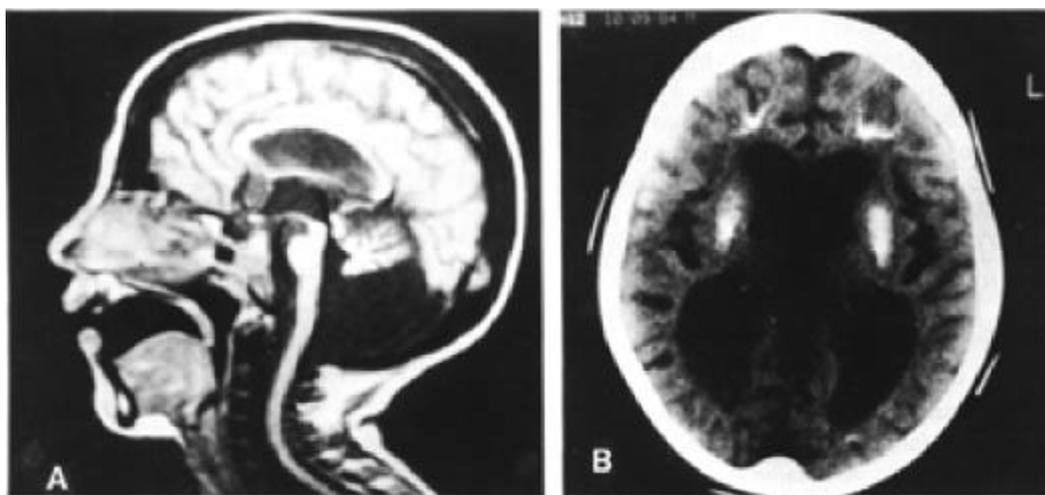
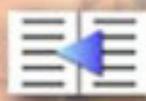


Figura 4 - A - ressonância magnética do encéfalo do caso 2, mostrando atrofia do tronco cerebral com aumento das cisternas e cisto de fossa posterior com hipoplasia do verme cerebelar
B - tomografia computadorizada do mesmo paciente, mostrando calcificações periventriculares frontais e no núcleo lentiforme, e dilatação ventricular



longos, e desmineralização dos ossos do carpo e tarso. Com a idade de nove anos ele tinha uma idade óssea equivalente a seis anos. O exame de ressonância magnética e tomografia computadorizada do encéfalo (Figura 4) identificou dilatação do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais, cisto da fossa posterior associado à hipoplasia do verme e dos hemisférios cerebelares, atrofia do tronco cerebral com aumento das cisternas, e calcificações nos lobos frontais e núcleos da base. Em 4/4/94, o paciente foi reavaliado clinicamente. Seu peso era de 8.350 g, sua estatura média 87 cm e seu perímetro cefálico era de 44 cm, todos situando-se bem abaixo do terceiro centil. O paciente apresentava déficit pênodo-estatural grave, com considerável perda de gordura subcutânea. Nunca falou ou andou. Seu desenvolvimento psicomotor era severamente retardado.

História familiar

Os pais das duas crianças afetadas - homem de 23 anos e mulher de 20 anos de idade, quando do nascimento do caso 1 - não são consanguíneos e não têm histórias médicas significativas. Eles também tiveram dois outros meninos antes do nascimento dos pacientes. O primeiro morreu aos quatro meses de diarreia/desidratação e o segundo é um menino normal.

Discussão

A síndrome de Cockayne apresenta heterogeneidade genética, podendo estar envolvido mais de um loco gênico³. Os casos clássicos, com início aos dois anos ou mais, são classificados como síndrome de Cockayne tipo I, enquanto que a forma congênita é designada tipo II⁴. Nossos pacientes tinham o fenótipo clínico consistente com a síndrome clássica. Infelizmente, não foi possível examinar os fundos oculares devido à resposta muito fraca dos pacientes aos agentes midriáticos. Respostas inadequadas a esses agentes foram também relatadas por outros autores^{5,6}.

Os dados de necropsia do caso 1 foram similares aos descritos em outros casos da síndrome de Cockayne⁶⁻¹⁰. No entanto, a presença de cisto aracnóideo na base do cerebelo é, provavelmente, uma anomalia não descrita, previamente, em associação com a síndrome de Cockayne. Além disso, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada do caso 2 mostraram anomalias, incluindo um cisto na fossa posterior, com boa correlação com os defeitos encefálicos observados no caso 1.

Estudos cromossômicos foram realizados em muitos pacientes. Fryns *et al.*¹¹ descreveram um caso provável da síndrome de Cockayne tipo I associado a uma deleção intersticial na região proximal do braço longo do cromossomo 10, sugerindo que o gene determinante dessa síndrome poderia estar nessa região. Hayashi *et al.*¹⁰ relataram um caso da síndrome tipo II em que a paciente apresentava

cariótipo 47, XXX, mas essa associação foi considerada pelos autores apenas como uma coincidência. No entanto, pessoas afetadas com cromossomos normais foram descritas por diversos pesquisadores^{6,12,13}. O cariótipo de nosso caso 2 também foi normal.

Agradecimentos

Ao Dr. Glerystane Holanda pela realização dos exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada.

À FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco), Proc. APQ.0168-2.02/94, pelo apoio financeiro.

Referências bibliográficas

1. Venema J, Mullenders LHF, Natarajan AT, van Zeeland AA, Mayne LV. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4707-4711.
2. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992; 42:68-84.
3. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotypes. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992:1290-1291.
4. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck. Oxford: Oxford University Press, 1990:492-494.
5. Macdonald WB, Fitch KD, Lewis IC. Cockayne's syndrome. An heredo-familial disorder of growth and development. *Pediatrics* 1960; 25:997-1007.
6. Hirooka M, Hirota M, Kamada M. Renal lesions in Cockayne syndrome. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:239-243.
7. Moossy J. The neuropathology of Cockayne's syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967; 26: 654-660.
8. Soffer D, Grotsky HW, Rapin I, Suzuki K. Cockayne syndrome: unusual neuropathological findings and review of the literature. *Ann Neurol* 1979; 6:340-348.
9. Leech RW, Brumback RA, Miller RH, Otsuka F, Tarone RE, Robbins JH. Cockayne syndrome: clinicopathologic and tissue culture studies of affected sibs. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 507-519.
10. Hayashi M, Hayakawa K, Susuki F, Sugita K, Sath J, Morimatsu Y. A neuropathological study of early onset Cockayne syndrome with chromosomal anomaly 47XXX. *Brain Develop* 1992; 14: 63-67.
11. Fryns JP, Bulcke J, Verdu P, Carton H, Kleczkowska A, Van den Berghe H. Apparent late-onset Cockayne syndrome and interstitial deletion of the long arm of chromosome 10 (del(10)(q11.23q21.2)). *Am J Med Genet* 1991; 40:343-344.



12. Crome L, Kanjilal GC. Cockayne's syndrome: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1971; 34: 171-178.
13. Schmickel RD, Chu EHY, Trosko JE, Chang CC. Cockayne syndrome: a cellular sensitivity to ultraviolet light. *Pediatrics* 1977; 60:135-139.

Endereço para correspondência:

Dr. Elias O. da Silva

Serviço de Genética Médica

Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)

Rua dos Coelhos, 300 - B. Vista - 50070-550 - Recife - PE

Fone: (081) 231.1577 / ramal 125 - Fax: (081) 222.6591