

APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE SECKEL

STENIO LUJAN CAMACHO¹
SALMO RASKIN²
MIRNALUCI P. R. GAMA³
JULIANA FILUS COELHO³

Descritores: Estatura, Síndrome de Seckel, Síndrome Congênita
Key Words: Body Height, Seckel Syndrome, Congenital Syndrome

Resumo

A investigação de baixa estatura, com grande atraso no desenvolvimento pondero-estatural, nos faz pensar inicialmente em deficiência de GH e, posteriormente em síndromes de malformações congênitas. Dentre as malformações genéticas, podemos citar a Síndrome de Seckel, que é mostrada neste caso clínico e cuja altura final é em torno de 100cm. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:180-182**

Abstract

Short stature investigation, when pronounced height and weight deficiencies are seen, makes us think, at first, in GH deficiency followed by the possibility of a congenital syndrome. Seckel Syndrome, a genetic disorder shown in this case, is brought up when final height is around 100 cm. **Endocrinol. diabetes clín exp 2003;4:180-182**

Introdução

Inicialmente, o Síndrome de Seckel foi descrito em 1959, por Maun e Russel, tendo sido estudado por Seckel, em 1960³. A estatura acentuadamente baixa associada a mal formações congênitas importantes são característicos deste síndrome, assim como dos síndromes de Cri-du-Chat e de Russel Silver.

A seguir os autores descrevem um caso de Síndrome de Seckel e discutem o seu diagnóstico diferencial com os síndromes acima.

Descrição do caso

N.L.A.S., 4a 1m, sexo masculino, branco, avaliado inicialmente em 28/06/2002 devido à baixa estatura. A avó materna relatava que durante a gestação já havia sido notado retardo no crescimento intra-útero. Nascido a termo, com 1350 gramas, permaneceu 1 dia na UTI e 46 dias na incubadora. Não foi amamentado. Apresentou vários internamentos por laringite. Falou e andou aos dois anos de idade. Sem história de consangüinidade. Pai e mãe saudáveis e com 20 e 17 anos de idade, respectivamente (quando do nascimento do filho), e altura de 164 cm, tanto do pai quanto da mãe. A altura alvo estimada foi de 170 cm. O paciente tinha dois meio-irmãos maternos mais novos que estavam com desenvolvimento pondero-estatural normal para a idade.

Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, ativo, pesando 6700 kg, altura 65,5cm. Fácies triangular, aquilina, com implantação baixa dos cabelos, assimetria facial, microcefalia e macrognatia. Ausculta cardíaca e pulmonar, exame de tireóide e abdome sem particularidades. Em membros inferiores apresentava pé torto congênito bilateral, cúbito valgo, clinodactilia do 5º dedo bilateral. O

exame de genitália mostrava micropênis, com testículos tópicos e de tamanho adequado para a idade.

Exames Complementares:

- TSH = 3,72 Um/L (VN = 0,4 a 4,0 Um/L);
- T3 = 1,37 ng/dl (VN = 0,6 a 2,15 ng/dl);
- T4 = 6,1 mg/dl (VN = 4,5 a 12,5 mg/dl);
- Anticorpo antimicrosomal não reagente;
- Parcial de Urina: densidade urinária 1023, traços de proteínas, nitrito ++, bacteriúria sem leucocitúria;
- Cálcio = 8,74 (VN = 8,8 a 10,8 mg/dl);
- Fósforo = 5,3 (VN = 4 a 7 mg/dl);
- Na+ = 134 mEq/L (VN = 132 a 145 mEq/L);
- K+ = 5,9 mEq/L (VN = 3,5 a 5,5 mEq/L);
- Uréia = 22 mg/dl (VN = 10 a 50 mg/dl);
- Creatinina = 0,8 mg/dl (VN = 0,5 a 0,8 mg/dl);
- Glicemia de jejum = 87 mg/dl;
- Raio X de coluna total normal;
- Exame oftalmológico normal;
- Ecografia renal normal;
- Cariótipo – Material: sangue;
- Método: cultura temporária de linfócitos;
- número total de células analisadas: 25; número de células analisadas com coloração convencional: 20; número de células analisadas com Banda G: 5; número de células com aberração cromossômica: 0; **constituição cromossômica: 46, XY.**

Discussão

A hipótese diagnóstica mais provável para este caso foi de Síndrome de Seckel, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com Síndrome de Russel Silver ou Síndrome de Cri-du-Chat.

Síndrome de Seckel (SS)

Doença descrita em 1959 por Mann e Russe, tendo sido estudada em 1960 por Seckel^{1,2}. Baixa estatura, microcefalia e o nariz aquilino são característicos deste síndrome. O síndrome é encarado como um distúrbio primário de crescimento, tendo portanto uma causa não endócrina de déficit de crescimento^{1,2,3}. Está associado ainda, à sinostose prematura, retardo mental, hipoplasia facial com nariz proeminente, orelhas malformadas com baixa implantação, criptorquidia e deficiência severa do crescimento⁴.

Nos últimos 3 anos, as bases genéticas do SS passaram a ser elucidadas. No entanto, fica evidente que há uma heterogeneidade genética importante, visto que pelo menos quatro genes já foram localizados, cujas mutações causam o S. de Seckel. O primeiro gene foi localizado no cromossomo 3q22.1-q24 (SCKL1)⁹, o segundo no cromossomo 18p11.31-q11.2 (SCKL2)¹⁰ e recentemente um terceiro gene em 14q23

¹Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Genética do Hospital Evangélico de Curitiba- Laboratório Genética de Curitiba - Serviço de Genética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

³Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: endocrinohuec@ig.com.br

(SCKL3)¹¹. Existe também um quarto gene que pode estar mutado em um subgrupo de pacientes com o SS que apresentam alterações hematológicas e instabilidade cromossômica¹².

Existem relatos de um paciente com 19 meses de idade que mostrou aumento de IGF1, IGF2 e de IGFBP3, sugerindo a existência de resistência de IGF1, possivelmente devido a alterações no receptor do IGF1 ou alterações nas IGFBPs¹⁶.

As anomalias mais freqüentes encontradas no SS são^{1,2,3,4,5,6,7,8}:

- Crescimento: Retardo de crescimento acentuado, que se inicia na vida intra-uterina.
- Crânio: Microcefalia, fechamento prematuro das suturas cranianas.
- Face: Hipoplasia, nariz aquilino.
- Pavilhões Auriculares: Malformados e/ou implantação baixa; em especial falta o lóbulo da orelha.
- Membros Superiores: Clinodactilia do 5º dedo, prega simiesca, falta de algumas epífises das falanges, hipoplasia do terço superior do rádio.
- Membros Inferiores: Luxação do quadril, hipoplasia da porção superior do perônio, distância anormal entre o primeiro e o segundo artelhos.
- Caixa Torácica: 11 pares de costelas.
- Órgãos Genitais: Criptorquidia, no sexo masculino.
- Anomalias menos freqüentes^{3,15}: Assimetria facial, estrabismo, retinopatia pigmentar, miopia progressiva, anodontia parcial, hipoplasia do esmalte dentário, cabelos ralos, escoliose, pé torto, pé plano, hipoplasia dos órgãos genitais externos.

Síndrome da Instabilidade Cromossômica ou Síndrome de de Nijmegen (SN)

Síndrome semelhante à síndrome de Seckel, cujas principais características são pequena estatura, microcefalia, *facies* de passarinho, cabelos esparsos, orelhas grandes, manchas *café au lait*. Apresentam inteligência mediana em aproximadamente 50% dos pacientes. Esta condição tem sido descrita em pacientes descendentes de leste europeu. O diagnóstico diferencial entre SN e Seckel baseia-se nas alterações auto-ímmunes encontradas no primeiro. O defeito genético está situado frequentemente no cromossoma 7 e 14 no locus que codifica as imunoglobulinas ou os receptores de antígeno das células T. Além disso, existe instabilidade cromossômica¹⁷.

Síndrome de Russel Silver

Síndrome descrita por Russel e Silver em 1953 e 1954, independentemente e respectivamente. Recentes estudos sugerem uma causa genética devido a uma dissomia do cromossoma 7 em um dos pais¹³. Crescimento atenuado e clinodactilia estão presentes, associados a retardo de crescimento intrauterino, face triangular, ossos frontais proeminentes e disostose craniofacial. De maneira peculiar, apresentam também membros encurtados e assimétricos, sobretudo no nível das extremidades. Encurtamento do quinto dedo também pode ser encontrado em alguns casos e cerca de 30% dos portadores apresentam puberdade precoce central. Outros achados incluem retardo mental, manchas *café au lait*, luxações no nível dos quadris, rádio e ulna, anormalidades renais, hipospádia e hipoglicemia².

Síndrome de Cri-du-Chat

Também conhecido como Síndrome do Miado de Gato ou Síndrome da Deficiência Parcial do Braço Curto do Cromossoma 5 ou Síndrome 5p. Foi descrita inicialmente em 1963 por Leujene e cols^{1,2}.

O peso ao nascimento varia entre 1600 e 3570g. Durante o primeiro ano de vida, estas crianças costumam virar-se constantemente no berço. O choro lembrando miado de gato é atribuído ao desenvolvimento anormal da laringe; torna-se menos nítido à medida que o paciente cresce, de modo que o diagnóstico fica mais difícil na criança maior. Uma das principais manifestações clínicas é a escoliose. O Q.I. situa-se geralmente entre 20 e 30^{3,5,6}. A maioria dessas crianças chega a deambular⁶. A escoliose é de observação freqüente¹. Somente em 25% dos casos o síndrome é herdado dos pais. Em 10-15% dos casos foi descoberta a translocação equilibrada em um dos genitores; existe perigo de repetição do síndrome, nestes casos.

Discussão

O diagnóstico neste caso foi basicamente clínico, sendo que o estudo genético já foi providenciado e deverá estar pronto no próximo ano.

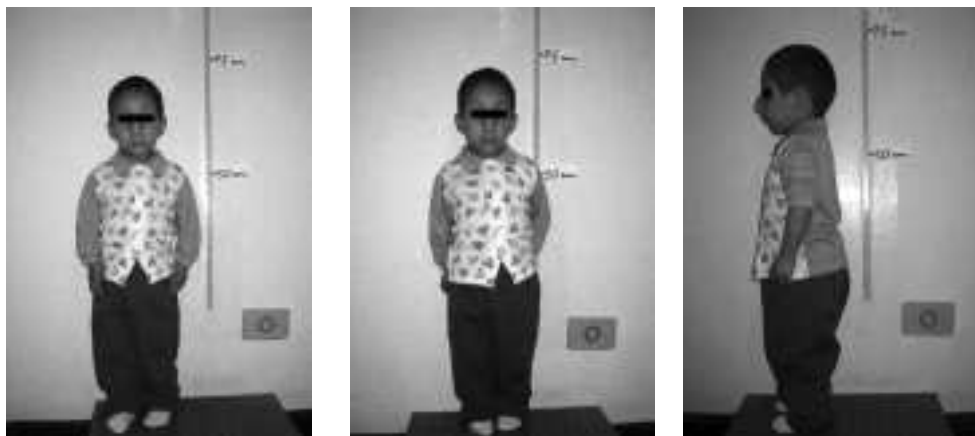
Foi aventada a hipótese de síndrome de Seckel pois esta criança falou e andou na idade esperada e não apresentava descrição familiar do choro de miado de gato. Estes dados afastam clinicamente síndrome de Cri-du-Chat¹⁴, pois, neste as crianças além do choro característico, não deambulam e nem falam existindo apenas um relato na literatura sobre uma criança que falava algumas palavras^{2,14,17}. Escoliose é a deformidade óssea mais importante e progride rapidamente com o crescimento, permanecendo menos intensa no seu agravamento durante a idade adulta. O cariótipo quando feito não mostrou deficiência parcial do braço curto do cromossoma 5 que também é visto em Cri-du-Chat^{2, 3,4,14}.

Os pacientes com síndrome de Russel Silver⁸, costumam ser longilíneos e de baixo peso em relação à altura durante os dois primeiros anos de vida. No decorrer da infância e sobretudo na adolescência observa-se geralmente um aumento progressivo de peso e melhora do aspecto geral. Resulta daí que os adultos portadores deste síndrome costumam apresentar físico que se aproxima mais do normal do que os lactentes. A estatura final pode chegar a 152cm, o que não acontece nos portadores de Seckel⁸. Não apresentam micrognatia, micropênis, dentes hipoplásicos, pé torto congênito bilateral ou microcefalia, características estas encontradas no SS^{1,2,3,4,8}.

A Síndrome da Instabilidade Cromossômica ou Síndrome de Nijmegen é muito semelhante ao SS e muitos pacientes são diagnosticados erroneamente, porém os pacientes com SN acabam por ir a óbito por linfoma de células B, infecções pulmonares e do trato urinário, levando muitos autores a considerar o SN como um síndrome de Seckel mais severo¹⁷.

Não realizamos as provas farmacológicas de liberação do GH, dosagem de IGF1 e IGFBP3 por dificuldades financeiras, porém está em nossos planos realizá-las.

O diagnóstico feito, em concomitância, com o Serviço de Genética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, baseou-se nas deformidades corporais do paciente, principalmente pelo *facies* de passarinho e grande déficit estatural, como podem ser vistos nas fotografias que se seguem:



Referências:

- 1- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênitas;** 1989, 41-42, 3ª Ed.
- 2- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênitas;** 1989, 88-89, 3ª Ed.
- 3- SMITH D.W. **Síndromes de Malformações congênitas;** 1989, 100, 3ª Ed.
- 4- WAJCHENBERG B.L. **Tratado de Endocrinologia Clínica;** 1992, 204, 1ª Ed. Guanabara Koogan, R.J
- 5- MCKUSICK V.A. et al. Seckel's bird-headed dwarfism. **New Engl J Med;** 1967, 277:279-286.
- 6- FITCHN et al. A form of bird-headed dwarfism with features of premature senility. **Am J Dis Child;** 1970, 120:260-264.
- 7- FENOLIO K.R, et al. Prenatal diagnosis of Seckel syndrome. **Am J Hum Genet;** 1982, 34:88A.
- 8- MAJOUR-KRAKAUERD.F et al. Microcephaly, micrognathia, bird-headed dwarfism: prenatal diagnosis of a Seckel-like syndrome. **Am J Med Genet;** 1987, 27:183-188.
- 9- GOODSHIP J; GILL H.; CARTER J; JACKSONA.; SPLITT M; WRIGHT M. Autozygosity mapping of a seckel syndrome locus to chromosome 3q22. 1-q24. **Am J Hum Genet;** 2000, 67(2):498-503.
- 10- BORGLUMAD; BALSLEV; HAAGERUPA; BIRKEBAEK N; BINDERUP H.; KRUSE, T.A.; HERTZ J. M. A new locus for Seckel syndrome on chromosome 18p11.31-q11.2. **Eur J Hum Genet;** 2001,9(10):753-7.
- 11- KILINC M. O; NINIS V. N.; UGUR S. A; TUYSUZ B; SEVEN M; BALCI S; GOODSHIP J; TOLUNA. Is the novel SCKL3 at 14q23 the predominant Seckel locus? **Eur J Hum Genet;** 2003, 11(11):851-7.
- 12- BOBABILLA-MORALES L.; CORONA-RIVERA A.; CORONA-RIVERAJ.R.; BUENROSTRO C.; GARCIA-COBIAN T.A.; CORONA-RIVERA E.; CANTU-GARZAJ M.; GARCIA-CRUZ D. Chromosome instability induced in vitro with mitomycin C in five Seckel syndrome patients. **Am J Med Genet;** 2003, 1;123A(2):148-52.
- 13- PEINADO GARRIDO A. Intrauterine dwarfism and dysmorphic features. A case of Russel-Silver syndrome. **An Esp Pediatr;** 2001; 54(6): 588-90.
- 14- SAITON; EBARAS; FUKUSHIMAY; WAKUI K; TAKAOKA K. Progressive scoliosis in cri-du-chat syndrome over a 20-year follow-up period: a case report. **Spine;** 2001, 26(7): 835-7.
- 15- GUIRGIS MF. Ocular manifestations of Seckel syndrome. **Am J Ophthalmol;** 2001, 132(4): 596-7.
- 16- SCHMIDT A. Growth failure in a child showing characteristics of Seckel syndrome: possible effects of IGF-I and endogenous IGFBP-3. **Clin Endocrinol (Oxf);** 2002, 57(2): 293-9.
- 17- Ming J. Genetic syndromes associated with immunodeficiency. **Immunol Allergy Clin North Am;** 2002, 22(2); 261.

Recebido em 2-10-2003
 Revisado em 30-10-2003
 Aceito em 10-11-2003

ANUNCIO