

Explorando a Variabilidade Fenotípica e Etiológica da Condrodisplasia Punctata: Um relato de 8 novos casos

AUTORES: Rafael Avelar Machado¹ ; Giulia Zoccoli¹ ; Heloísa Augusta¹ ; Rachel Honjo¹ ; Guilherme L. Yamamoto¹ ; Chong Ae Kim¹ ; Débora Bertola¹

NOME DAS INSTITUIÇÕES: 1. Instituto da criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo
E-mail: r.machado@hc.fm.usp.br

INTRODUÇÃO

Condrodisplasia Punctata (CDP) é um grupo heterogêneo de osteocondrodisplasias caracterizadas por calcificações ectópicas em tecido cartilaginoso. O quadro clínico é variado podendo apresentar desde encurtamento de membros, hipoplasia nasal e catarata congênita, até acometimentos neurológicos e impacto importante na sobrevida. Sua etiologia é vasta e inclui defeitos de peroxissomos, da síntese de colesterol, do metabolismo da vitamina K, secundário a condições maternas e aqueles de causa não ainda esclarecida. Na nosologia de distúrbios esqueléticos genéticos estão inseridas no grupo 23 e constituem os seguintes fenótipos com os respectivos genes associados: CDP ligada ao X dominante (gene *EBP*), forma rizomélica (genes *PEX7*, *DHAPT*, *AGP5*, *FAR1* e *PEX5*), forma braquielefalgânica (*ARSE*), Síndrome de Keutel (*MGP*), displasia de Greenberg (*LBR*), síndrome CHILD (*NSDHL*) e forma tibial-Metacarpo. Entretanto, outras formas mais raras e classificações já foram propostas. Considerando essa grande heterogeneidade fenotípica e etiológica, relatamos 8 casos novos de CDP, com diferentes achados clínico-radiológicos, etiologias, incluindo uma forma rara, sem etiologia definida.

RELATO DE CASOS

	Diagnóstico / Etiologia	Achado Molecular	Calcificações puntiformes	Hipoplasia nasal	Catarata congênita	Encurtamento ósseo	Deficiência intelectual	Esclerose	Outras alterações
P.1	ARSL, Rabel	ARSL c.1170G>A p.Val137Met	+	+	-	-	-	+	Peito widest, cardíaco mediastinal lateral e hiperdisto
P.2	Rizomelia	PEX7 c.1000G>A p.Gln334Ter	+	+	+	Encurtamento Rizomelia	+	-	Cartilagem Intersticial
P.3	Catara-Hipomielose tipo II (tipo de 2)	N/A	+	+	+	-	-	-	Unhas, Crânio, Metacarpo e apófise costal a óculos
P.4	CDP - tipo 23 ligada ao X dominante	CDP - tipo 23 ligada ao X dominante	+	+	+	Encurtamento Rizomelia	+	-	Epifises, Raio e Humeros, Apófise costal e metacarpo a óculos
P.5*	Secundária a LES materna	N/A	+	+	-	-	-	-	Apresenta hipoplasia do P.8
P.6*	Secundária a LES materna	N/A	+	+	-	-	-	-	-
P.7	Secundária a LES materna	N/A	+	+	-	-	-	+	-
P.8	Hipomielose tipo 23	CDP - tipo 23 ligada ao X dominante	+	-	+	Humeros, Femurs, Tibia e Suprapúbica	-	CD Lateral	-

Tabela 1: Os 8 pacientes relatados, seus achados moleculares (se aplicável) e seus achados clínicos -radiológicos. N.A = Não aplicável; * Pacientes irmãos

Dentre os 8 casos de CDP (Tabela 1), os achados clínicos-radiológicos cardinais incluíam baixa estatura, hipoplasia do osso nasal, calcificações puntiformes em diferentes localizações e encurtamento de ossos longos. Outros achados envolviam o acometimento de diferentes órgãos/sistemas, como catarata congênita, perda auditiva, alopecia e ictiose. O estudo molecular foi realizado em 4 indivíduos, com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 3 deles, nos genes *ARSE*, *EBP*, e *PEX7*. Três dos indivíduos avaliados eram filhos de mães com lúpus eritematoso sistêmico, sendo duas dessas pacientes irmãs.



Figura 2: Fotos e radiografias da paciente P.8, mostrando braquimetacarpia, encurtamento umeral e tibial além de distúrbios craniofaciais.

Em um dos indivíduos acompanhados em nosso ambulatório desde o nascimento (P. 8), a paciente apresentava um quadro com baixa estatura acentuada encurtamento rizomélico, braquidactilia, braquimetacarpia e deficiência intelectual, fenotipicamente similar a dois casos relatados 1991 e 1996, caracterizados como CDP tipo úmero-metacarpal, uma forma sem etiologia definida (Figura 2). A investigação molecular, incluindo o sequenciamento do exoma de trio e do genoma (proband), não identificou variantes capazes de explicar o quadro da paciente. A investigação de doenças autoimunes em sua mãe não mostrou alterações.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

Os casos acima apresentados mostram a heterogeneidade fenotípica e etiológica das CDP, incluindo um caso adicional de uma forma ultra-rara, a úmero-metacarpal, sem identificação de uma etiologia monogênica. Estes casos mostram a complexidade etiológica deste grupo de distúrbios esqueléticos, seja dentro da etiologia monogênica ou nos fatores não-genéticos, particularmente condições maternas (fenocópias). Ademais, algumas formas ultra-raras, como a representada pelo forma úmero-metacarpal, ainda permanecem sem uma etiologia definida, seja genética ou ambiental.

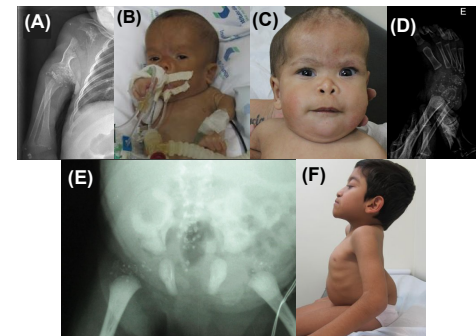


Figura 1: (A) Radiografia do P. 2, demonstrando encurtamento do úmero e calcificações puntiformes e no (B) a foto de P.2. (C) Foto de P. 4 e em (D) radiografia do pé mostrando as calcificações puntiformes. (E) Calcificações puntiformes observadas em radiografia do P. 7 e em (F) a foto do paciente.

